1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lévonorgestrel..... 52,00 mg

Pour un dispositif.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif intra-utérin (DIU).

Le dispositif est composé d'un réservoir médicamenteux blanc ou blanchâtre recouvert d'une membrane semi-opaque, monté sur la tige verticale du corps en T.

Le corps blanc en T est doté d'une boucle à une extrémité de la tige verticale et de deux bras horizontaux à l'autre extrémité. Les fils de retrait de couleur marron sont fixés sur la boucle. Le corps en T de MIRENA contient du sulfate de Baryum qui le rend visible à la radiographie.

La tige verticale du DIU est placée dans le tube d'insertion, à l'extrémité de l'inserteur.

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

Posologie

MIRENA doit être inséré dans la cavité utérine. Il reste efficace pendant 8 ans dans l'indication contraception intra-utérine et 5 ans dans l'indication ménorragies fonctionnelles. Pour connaître les délais de retrait/renouvellement, voir la section « Retrait/Renouvellement ».

Population pédiatrique

MIRENA n'a pas d'indication avant l'apparition des premières règles (ménarche).

Sujets âgés

MIRENA n'a pas d'indication chez la femme de plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique

MIRENA est contre-indiqué chez la femme atteinte d'affection hépatique aiguë ou de tumeur hépatique (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

MIRENA n'a pas été étudié chez la femme atteinte d'insuffisance rénale.

Mode d'administration

Insertion

Il est fortement 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.

Avant l'insertion, la patiente doit avoir été soigneusement examinée afin de détecter toute contre-indication à l'insertion d'un DIU.

Toute grossesse doit être exclue avant l'insertion. Interroger la femme sur sa période d'ovulation et sur une possible conception avant d'utiliser ce produit. MIRENA ne doit pas être utilisé comme une méthode de contraception post-coïtale (voir rubriques 4.3 et 4.4 sous le paragraphe « Examen médical/ consultation »).

Tableau 1 : Quand insérer MIRENA chez les femmes en âge de procréer

Commencer avec MIRENA	-MIRENA doit être inséré dans la cavité utérine au cours des 7 jours qui suivent le début des règles. Dans ce cas, MIRENA assure une protection contraceptive dès l'insertion et aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire. -Si l'insertion n'est pas possible au cours des 7 jours qui suivent le début des règles ou si la femme n'a pas de règles régulières, MIRENA peut être inséré à n'importe quel moment du cycle à condition qu'une fécondation ait été exclue de manière fiable par le professionnel de santé. Cependant, dans ce cas, la protection contraceptive immédiate après l'insertion n'est plus assurée de manière fiable. Par conséquent, une méthode contraceptive barrière doit être utilisée ou la patiente doit s'abstenir de rapports sexuels vaginaux pendant les 7 jours suivants pour éviter une grossesse.
Insertion post partum	En plus des instructions ci-dessus (« Commencer avec MIRENA ») : Au cours du post-partum, le dispositif ne peut être mis en place qu'après involution complète de l'utérus et, dans tous les cas, au plus tôt 6 semaines après l'accouchement. Si l'involution utérine est significativement retardée, il convient d'attendre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement
Insertion après le premier trimestre d'avortement	MIRENA peut être inséré immédiatement après un avortement du premier trimestre. Dans ce cas, aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire.

Renouveler MIRENA	MIRENA peut être remplacé par un nouveau dispositif à n'importe quel moment du cycle. Dans ce cas, aucune contraception supplémentaire n'est nécessaire.
Relai après une autre méthode contraceptive (par exemple après contraceptifs hormonaux combinés, implant)	-MIRENA peut être inséré immédiatement s'il est raisonnablement certain que la femme n'est pas enceinte. -Une contraception supplémentaire est nécessaire : si cela fait plus de 7 jours que les saignements menstruels ont commencé, la femme doit alors s'abstenir de rapports sexuels vaginaux ou utiliser une protection contraceptive supplémentaire pendant les 7 jours suivants.

- En cas d'insertion difficile et/ou de douleurs ou de saignements particuliers pendant ou après l'insertion, il faut envisager la possibilité d'une perforation et prendre les mesures appropriées telles qu'un examen clinique et une échographie.

- Après l'insertion, les femmes doivent être réexaminées après 4 à 6 semaines pour vérifier les fils et pour s'assurer que le dispositif est bien positionné. Un examen clinique seul (avec vérification des fils de retrait) peut ne pas être suffisant pour exclure une perforation partielle.

- L'étui de MIRENA contient une carte à remettre à la patiente. Le professionnel de santé qui a inséré MIRENA pourra y inscrire son nom et son numéro de téléphone, le nom de la patiente, la date d'insertion de MIRENA ainsi que la date limite de retrait.

Retrait/Renouvellement

Dans l'indication contraception intra-utérine :

- Le retrait ou le renouvellement du dispositif se fera après 8 ans d'utilisation au maximum.

Poursuite de la contraception après le retrait

- Si la patiente souhaite utiliser la même méthode, un nouveau dispositif peut être inséré immédiatement après le retrait.

- Si la patiente ne souhaite pas continuer à utiliser la même méthode mais qu'une grossesse n'est pas souhaitée, le dispositif doit être retiré pendant les 7 premiers jours du cycle menstruel, si la patiente présente un cycle menstruel régulier. Si le dispositif est retiré à un autre moment du cycle ou que la patiente n'a pas de règles régulières, et si elle a eu des rapports sexuels dans la semaine précédente, l'efficacité contraceptive n'est pas assurée. Pour assurer une contraception continue, une contraception barrière doit être utilisée (telle que les préservatifs) et débutée au moins 7 jours avant le retrait. Après le retrait, la nouvelle contraception doit être commencée immédiatement (suivre les instructions d'utilisation de la nouvelle méthode contraceptive).

- Si la femme a un désir de grossesse, la conception d'un enfant est possible dès le retrait de MIRENA, celui-ci n'altérant pas la fertilité.

Dans l'indication ménorragies fonctionnelles :

- Le dispositif doit être retiré ou renouvelé en cas de retour des symptômes de ménorragies fonctionnelles. En cas de non-résurgence des symptômes après 5 ans d'utilisation, le

maintien du dispositif peut être envisagé. Il peut être retiré ou renouvelé au plus tard au bout de 8 ans.

Le retrait de MIRENA est effectué en tirant délicatement sur les fils à l'aide d'une pince. L'utilisation d'une force excessive ou d'instruments pointus lors du retrait peut entrainer la casse du dispositif. Après le retrait de MIRENA, le dispositif doit être inspecté pour s'assurer qu'il est intact et qu'il a été complètement retiré. Lors de retraits difficiles, des cas isolés ont été rapportés où le cylindre contenant l'hormone avait glissé sur les bras latéraux les cachant ainsi de la vue du professionnel de santé. Cette situation ne nécessite pas d'autre intervention dès que l'intégrité du DIU retiré a été vérifiée. Les extrémités arrondies des bras latéraux empêchent généralement le cylindre de se détacher complètement des bras. Si les fils ne sont pas visibles mais que la présence du système dans la cavité utérine est confirmée par l'échographie ou par une autre méthode, celui-ci peut être retiré à l'aide d'une pince spécifique ; une dilatation du canal cervical ou une autre intervention chirurgicale peut alors parfois être nécessaire.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Grossesse suspectée ou avérée ;
- Maladie inflammatoire pelvienne, en cours ou récurrente ;
- Infection génitale basse (cervicite, vaginite) ;
- Endométrite du post-partum ;
- Dysplasie cervicale ;
- Antécédent d'avortement septique au cours des 3 derniers mois ;
- Etat 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 ;
- Tumeurs sensibles aux progestatifs, par exemple, cancer du sein ;
- Affections hépatiques aiguës ou tumeur hépatique ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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 récidive :

  - 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 et un examen des seins doit être réalisé. Un frottis cervical peut être réalisé, si besoin, selon l'évaluation du professionnel de santé. 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. À la fin de la huitième année d'utilisation de MIRENA, une oligoménorrhée ou une aménorrhée ont été rapportées chez respectivement 26 % et 34 % des utilisatrices de MIRENA.

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 inserteur permet d'éviter la contamination bactérienne de MIRENA lors de l'insertion et l'inserteur 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 :

Dans les essais cliniques menés avec MIRENA dans l'indication contraception, l'incidence des expulsions a été faible (< 4 % des insertions) et du même ordre que celle décrite pour les autres systèmes ou dispositifs intra-utérins.

L'expulsion partielle ou complète de MIRENA 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. Dans la mesure où MIRENA diminue le flux menstruel, l'augmentation du flux menstruel peut être le signe d'une expulsion.

Le risque d'expulsion est augmenté chez :

- Les femmes ayant des antécédents de saignements menstruels abondants (y compris les femmes qui utilisent MIRENA pour le traitement des saignements menstruels abondants),
- Les femmes ayant un IMC supérieur à la normale au moment de l'insertion ; ce risque augmente progressivement avec l'augmentation de l'IMC.

Les femmes doivent être conseillées sur les signes possibles d'expulsion et sur la manière de vérifier les fils de MIRENA et de contacter un professionnel de santé si elles ne sentent plus les fils. Une méthode contraceptive barrière (tel qu'un préservatif) doit être utilisée jusqu'à ce que le positionnement de MIRENA ait été confirmé. En cas d'expulsion partielle, l'efficacité de MIRENA peut être diminuée.

En cas d'expulsion partielle, MIRENA doit être retiré. Un nouveau système peut être inséré au moment du retrait, à condition que toute grossesse ait été exclue.

Perforations :

Dans certains cas, le DIU peut pénétrer ou perforer l'utérus ; ceci peut parfois aboutir à une localisation intra-abdominale ou intra-péritonéale du dispositif. Dans ces cas, 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) avec une période d'observation de 1 an, 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 2). Ces deux facteurs de risque étaient indépendants du type de DIU utilisé.

Tableau 2 : Incidence de perforation pour 1000 insertions pour la cohorte globale de l'étude observée sur 1 an, stratifiée par la présence/absence d'allaitement au moment de l'insertion et par le délai entre l'accouchement et l'insertion (femmes pares)

	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)

En prolongeant la période d'observation à 5 ans dans un sous-groupe de cette étude (N = 39 009 femmes utilisatrices de MIRENA ou d'un DIU au cuivre, des informations étaient disponibles pour 73% de ces femmes sur les 5 années complètes de suivi), l'incidence des perforations détectées à tout moment pendant toute la période de 5 ans était de 2,0 (IC à 95% : 1,6 ? 2,5) pour 1000 insertions. L'allaitement au moment de l'insertion et l'insertion dans les 36 semaines après l'accouchement ont été confirmés comme facteurs de risque également dans le sous-groupe suivi pendant 5 ans.

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 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'atrésie 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.

Troubles psychiatriques :

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur professionnel de santé en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Précautions au moment du retrait :

L'utilisation d'une force excessive ou d'instruments pointus lors du retrait peut entraîner la casse du dispositif (voir rubrique 4.2). Après le retrait de MIRENA, le dispositif doit être inspecté pour s'assurer qu'il est intact et qu'il a été complètement retiré.

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

Le métabolisme des progestatifs peut être augmenté par l'utilisation concomitante de médicaments inducteurs d'enzymes métaboliques, comme les enzymes du cytochrome P450. Il s'agit notamment des anticonvulsivants (par exemple le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine), et des anti-infectieux (par exemple la rifampicine, la rifabutine, la névirapine, l'éfavirenz). L'influence de ces médicaments sur l'efficacité contraceptive de MIRENA n'est pas connue, mais on peut penser qu'elle n'a pas d'impact majeur étant donné le mécanisme d'action local du système.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de MIRENA est contre-indiquée lorsqu'une grossesse est suspectée ou avérée (voir rubrique 4.3).

Risque lié au DIU :

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

En cas de grossesse intra-utérine débutant sous MIRENA, le système doit être retiré dès que possible car le maintien en place de tout contraceptif intra-utérin peut augmenter le risque d'avortement et de travail prématuré.

Le retrait de MIRENA ou l'exploration de l'utérus peuvent également provoquer un avortement. Si la patiente souhaite poursuivre la grossesse et si le système ne peut pas être retiré, elle devra être informée du risque de naissance prématurée du bébé et de ses conséquences pour l'enfant.

Toute grossesse se déroulant dans un tel contexte doit faire l'objet d'une étroite surveillance. La patiente doit recevoir pour instruction de signaler tous les symptômes évocateurs de complications gestationnelles, tels que des crampes abdominales accompagnées de fièvre.

Risque lié au lévonorgestrel :

Un risque accru d'effets virilisants chez un f?tus féminin en raison de l'exposition intra-utérine au lévonorgestrel ne peut être exclu. Des cas isolés de virilisation des organes génitaux externes des f?tus féminins ont été rapportés à la suite d'une exposition locale au lévonorgestrel avec un système intra-utérin au lévonorgestrel maintenu en place pendant la grossesse.

Allaitement

La dose et les concentrations sanguines quotidiennes de lévonorgestrel sont plus faibles avec MIRENA qu'avec n'importe quel autre contraceptif hormonal, bien que la présence de lévonorgestrel ait été mise en évidence dans le lait maternel.

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.

Les méthodes uniquement progestatives ne semblent pas avoir d'impact sur la quantité ni sur la qualité du lait maternel. Par conséquent, MIRENA peut être utilisé en cas d'allaitement

Fertilité

L'utilisation de MIRENA n'altère pas le retour à la fertilité.

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

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. À la fin de la huitième année d'utilisation de MIRENA, des saignements prolongés et des saignements irréguliers sont constatés respectivement chez 3 % et 10 % des utilisatrices de MIRENA ; une aménorrhée survient chez 34 % des utilisatrices et une oligoménorrhée chez 26 % des utilisatrices.

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

Le tableau 3 ci-dessous 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.

Tableau 3 : effets indésirables

Classification Système-Organe	**Très fréquent (≥ 1/10)**	**Fréquent (? 1/100 à < 1/10)**	**Peu fréquent (? 1/1000 à < 1/100)**	**Fréquence non déterminée**
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)				Cancer du sein ? voir rubrique 4.4.
Infections et infestations				Septicémie (y compris septicémie à streptocoques du groupe A) ? voir rubrique 4.4.

Classification Système-Organe	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (? 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000 à < 1/100)	Fréquencenon déterminée
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité y compris rash, urticaire et ?dème de Quincke
Affections psychiatriques		Humeur dépressive/ Dépression Nervosité Baisse de la libido		
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine		
Affections vasculaires		Sensations vertigineuses		
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales/ pelviennes Distension abdominale	Nausées		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné / Séborrhée Hirsutisme	Alopécie Chloasma Hyperpigmentation de la peau Prurit Eczéma	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dorsales		
Affections des organes de reproduction et du sein	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)	Perforation utérine* Infection pelvienne Endométrite Cervicite Modification bénigne du frottis	

Classification Système-Organe	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (? 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1000 à < 1/100)	Fréquencenon déterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			?dème	Fatigue ou asthénie
Investigations		Prise de poids		Augmentation de la pression artérielle

* Cette fréquence est basée sur une importante étude de cohorte prospective, non interventionnelle et comparative chez des utilisatrices de DIU, qui a montré que l'allaitement au moment de l'insertion et l'insertion dans les 36 semaines après l'accouchement sont des facteurs de risque de perforation indépendants (voir rubrique 4.4). Dans les essais cliniques avec MIRENA qui excluaient les femmes qui allaitent, la fréquence de perforation était « rare ». Certains cas de perforation peuvent résulter en une localisation intra-abdominale ou intra-péritonéale du dispositif (voir la rubrique 4.4).

Une étude distincte portant sur 362 femmes qui ont utilisé MIRENA au-delà de 5 ans a montré un profil cohérent d'effets indésirables de la 6ème à la 8ème année.

- 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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : dispositif intra-utérin en plastique avec progestatif, code ATC : G02BA03.

Mécanisme d'action

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 :

- épaississement 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.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité contraceptive de MIRENA a été étudiée dans des études cliniques majeures réalisées chez 3330 femmes. L'efficacité contraceptive au-delà de 5 ans a été étudiée auprès de 362 femmes dans une étude clinique utilisant MIRENA, 221 femmes ont terminé la 8ème année de l'étude. De la 6ème à la 8ème année d'utilisation de MIRENA, l'indice de Pearl était de 0,28 (IC à 95% : 0,03 - 1,00). L'efficacité contraceptive de MIRENA est résumée dans le tableau 4.

Tableau 4 : taux d'échec cumulé (%) et indice de Pearl

Année	**Taux d'échec cumulé (%)* (IC à 95%)**	**Indice de Pearl (IC à 95%)**
Efficacité contraceptive de la 1ère à la 5ème année (N = 3330, Données regroupées provenant d'essais sur les contraceptifs jusqu'à 5 ans)		
À 1 an	0,20 (0,09 ? 0,46)	0,21 (0,08 ? 0,45)
À 5 ans	0,71 (0,37 -1,33)	
Efficacité contraceptive de la 6ème à la 8ème année (N=362, Etude d'extension MIRENA)		
Lors de la 6ème année	0,29 (0,04 ? 2,05)	0,34 (0,01 ? 1,88)
Lors de la 7ème année		0,40 (0,01 ? 2,25)
Lors de la 8ème année		0,00 (0,00 ? 1,90)
De la 6ème à la 8ème année	0,68 (0,17 ? 2,71)	0,28 (0,03 ? 1,00)

* Méthode Kaplan Meier

Les taux d'échec prennent aussi en compte les grossesses par expulsions ou perforations non-décelées. Une efficacité contraceptive similaire a été observée lors d'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

MIRENA libère le lévonorgestrel localement au niveau de la cavité utérine. Le taux de libération in vivo du lévonorgestrel à partir du dispositif diminue graduellement au cours du temps. Les taux de libération in vivo estimés à différents délais après insertion sont fournis dans le tableau 5.

Tableau 5 : taux de libération in vivo estimés pour MIRENA

Délai	Taux de libération in vivo estimé [microgrammes/24 heures]
24 jours après l'insertion	21
60 jours après l'insertion	21
1 an après l'insertion	19
3 ans après l'insertion	14
5 ans après l'insertion	11
8 ans après l'insertion	7
En moyenne sur la 1ère année	20
En moyenne sur les 3 premières années	18
En moyenne sur les 5 premières années	15
En moyenne sur 8 ans	13

Absorption

La résorption du lévonorgestrel à partir du dispositif MIRENA ne peut être estimée d'une manière fiable. Notamment, en raison du profil de libération à partir du dispositif et des faibles concentrations circulantes. Toutefois, en se référant à l'exposition systémique observée par la voie intraveineuse, la résorption du lévonorgestrel apparait virtuellement comme complète (supérieure à 90%). Le lévonorgestrel est détectable dans le sérum/plasma une heure après l'insertion du dispositif. La concentration plasmatique maximale est atteinte environ deux semaines suivant l'insertion et s'élève à environ 180 ng/L (CV 38,3 %). En raison de la baisse progressive du taux de libération du lévonorgestrel, la concentration géométrique moyenne dans le sérum/plasma diminue en continu, comme indiqué dans le tableau 6.

Tableau 6 : Concentrations totales de lévonorgestrel plasmatique

Délai après insertion	Concentrations totales de lévonorgestrel plasmatique [ng/L] (Coefficient de variation géométrique CV%)
24 jours	175 (37,6)
2 mois	169 (37,1)

1 an	159 (37,4)
3 ans	139 (37,8)
5 ans	123 (38,2)
8 ans	100 (39,9)

Distribution

Au niveau plasmatique, le lévonorgestrel est fortement lié aux protéines circulantes, principalement la Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG), mais aussi à l'albumine. Moins de 2% du lévonorgestrel circulant est présent sous forme de stéroïde libre. Le lévonorgestrel se lie avec une forte affinité à la SHBG.

En conséquence, les modifications des concentrations sériques de SHBG entraînent une augmentation (à des concentrations plus élevées de SHBG) ou une diminution (à des concentrations inférieures de SHBG) de la concentration totale de lévonorgestrel dans le sérum. La concentration de SHBG a diminué en moyenne d'environ 20% pendant les deux premiers mois après l'insertion de MIRENA et elle est restée stable par la suite n'augmentant que légèrement jusqu'à la fin des 8 ans d'utilisation. Le volume de distribution est d'environ 106 L.

Élimination

La clairance plasmatique totale du lévonorgestrel est d'environ 1,0 ml/min/kg.

Le lévonorgestrel est excrété principalement sous forme de métabolites à part égale par voie rénale et fécale. Seules des traces de lévonorgestrel sont excrétées sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination, représentée principalement par les métabolites, est d'environ 1 jour.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études précliniques de pharmacologie, de pharmacocinétique, de toxicité par administration unique ou répétée, génotoxicité, cancérogénicité et de toxicité sur les fonctions de reproduction conduites avec le lévonorgestrel n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucun signe d'embryotoxicité n'a été observé chez le lapin suite à l'administration intra?utérine de lévonorgestrel. L'évaluation de la sécurité des composants élastomères du réservoir d'hormones, du matériel en polyéthylène, et de la combinaison de substances élastomères et de lévonorgestrel n'a pas mis en évidence de bio-incompatibilités ou de potentiel génotoxique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Composition du manchon :

Polydiméthylsiloxane (Elastomère), silice colloïdale anhydre.

Composition du corps en T :

Polyéthylène, sulfate de baryum.

Fils de retrait :

Polyéthylène, oxyde de fer.

6.2. Incompatibilités

Aucune incompatibilité n'est connue à ce jour avec MIRENA.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Dispositif intra-utérin en blister (PET/PE).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Voir rubrique 4.2.

Pour les instructions particulières relatives à sa mise en place, se reporter à la notice à l'intérieur du conditionnement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BAYER HEALTHCARE SAS
1 RUE CLAUDE BERNARD
59000 LILLE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 339 292 8 2 : 1 dispositif intra-utérin en blister (PET/PE).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.