

ANNEXE I

1. DENOMINATION

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour un dispositif

Levonorgestrel.....52,00 mg

Composition du manchon :

Polydiméthylsiloxane (Elastomère 4910)

Polydiméthylsiloxane (PDMS 373 MI TUBING)

Composition du corps en T :

Polyéthylène.

Sulfate de baryum.

Fil de retrait :

Polyéthylène.

Oxyde de fer.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif intra-utérin.

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 de 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 les trois mois qui suivent un avortement par curetage.
- Au cours du post-partum, le dispositif ne peut être mis en place que 6 semaines après l'accouchement.
- Le retrait du dispositif se fera après 5 ans d'utilisation au maximum. Il doit être retiré pendant les règles, s'il persiste un cycle menstruel. 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.

4.3 Contre-indications

- Grossesse suspectée ou avérée ;
- infection pelvienne, même basse, en cours ou récente (pelvipéritonite, endométrite, salpingite, cervicite, vaginite...) ;
- salpingite récidivante ;
- antécédent d'avortement septique au cours des 3 derniers mois ;
- déficit immunitaire avéré (patientes immuno-déprimées et traitement immuno-suppresseur) ;
- hémorragie génitale anormale sans diagnostic ;
- anomalies congénitales ou acquises de l'utérus ;
- affection maligne du col ou du corps utérin ;
- affections hépatiques aiguës ou tumeur hépatique ;
- hypersensibilité à l'un des composants du dispositif.

Contre-indication relative :

- Thrombophlébite évolutive ou thromboembolie.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

- Avant toute mise en place de MIRENA, un examen gynécologique doit être pratiqué afin d'exclure les contre-indications (*voir rubrique 4.3 Contre-indications*).
- MIRENA doit être utilisé avec précaution et uniquement après avis d'un médecin spécialisé. 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 du dispositif, un examen gynécologique, une exploration diagnostique des ménorragies doit être envisagée afin d'éliminer toute cause organique non décelée auparavant.
- MIRENA n'est pas une méthode contraceptive de première intention des jeunes femmes nullipares.
- Le retrait du DIU (dispositif intra-utérin) devra être envisagé en cas de survenue ou de récurrence :
 - de migraine d'apparition brutale ou d'intensité inhabituelle, migraine ophtalmique avec perte de vision asymétrique, ou autre symptôme indiquant une ischémie cérébrale transitoire,
 - 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.
- L'effet contraceptif du dispositif est principalement dû à son effet local et la plupart des utilisatrices de MIRENA conservent des cycles ovulatoires. L'atréxie du follicule est quelquefois retardée et la folliculogénèse peut se poursuivre. Des follicules augmentés de 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.

- Le lévonorgestrel peut à faible dose affecter la tolérance au glucose ; en conséquence, il conviendra de surveiller la glycémie des patientes diabétiques.
- Des saignements irréguliers peuvent masquer certains symptômes et signes de polypes ou de cancer endométrial.
- 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 et, un examen des seins doit être réalisé. Toute éventualité de grossesse ou de MST (maladie sexuellement transmissible) doit être éliminée. 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.
- 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.
- Si le DIU est retiré en milieu de cycle, et que la femme a eu un rapport sexuel au cours de la semaine précédente, il y a un risque de grossesse, à moins d'insérer un nouveau DIU immédiatement après le retrait.
- Le DIU peut perforer ou pénétrer le myomètre. Cet incident est rare et survient généralement lors de l'insertion. Dans ce cas, il faut retirer le DIU.
- Lorsque le dispositif est utilisé pour traiter des ménorragies fonctionnelles, 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.
- Une oligoménorrhée ou une aménorrhée peuvent apparaître. Si une aménorrhée survient, l'éventualité d'une grossesse doit être envisagée. Devant la persistance d'une aménorrhée, la répétition du test de grossesse n'est justifiée que si d'autres signes de grossesse sont présents.
- L'expulsion partielle ou complète de tout 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.
- 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.
- Si les fils de retrait ne sont pas visibles au niveau du col pendant les examens de suivi, une grossesse doit être éliminée. Cependant, il est possible que les fils soient seulement remontés dans l'utérus ou le canal cervical ; ils peuvent réapparaître lors des règles suivantes. On peut recourir à l'échographie pour préciser la position exacte du dispositif.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse :

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, le retrait du DIU 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 levonorgestrel

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'aménorrhées (SA).

Ces risques n'ont pas lieu d'être extrapolés au levonorgestrel 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.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des troubles menstruels, à type de spottings, de règle prolongées ou raccourcies, de saignements irréguliers, oligoménorrhée, d'aménorrhée. La fréquence des saignements prolongés et des spottings diminue au cours des premiers mois de traitement.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés par ordre de fréquence décroissante : céphalées, douleurs abdominales basses, douleurs dorsales, troubles cutanés, leucorrhées, tension mammaire et autre symptomatologie mammaire bénigne, dépression, nausées et œdèmes.

Des kystes fonctionnels ovariens ont été observés chez 12 à 31 % des femmes.

Des cas d'expulsions partielle ou complète du dispositif ont été rapportées.

Une grossesse ectopique peut également survenir.

Des infections pelviennes peuvent survenir mais leur incidence est faible.

Une partie ou le dispositif tout entier peut perforer la paroi utérine

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

CONTRACEPTIFS HORMONAUX - PROGESTATIFS.

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

Le levonorgestrel est un progestatif utilisé sous diverses formes : en association dans les contraceptifs ou seul dans les contraceptifs minidosés ainsi que dans les thérapies substitutives hormonales ou les implants. Le levonorgestrel peut également être administré directement dans la cavité utérine, à partir d'un DIU. Ceci entraîne la libération d'une faible posologie journalière de levonorgestrel et directement dans l'organe cible.

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,
- ovulation inhibée chez quelques femmes,
- 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.

Les études portant sur l'efficacité clinique ont été essentiellement conduites en comparant MIRENA à plusieurs DIU au cuivre. A l'heure actuelle, ces études correspondent à 10 000 années/femmes d'utilisation. Le taux global de grossesse la première année en utilisant la table de survie a été de 0 à 0,2 % et le taux cumulé sur 5 ans de 0,5 à 1,1 %.

Le taux de grossesses extra-utérines a été de 0,02 pour 100 années/femmes. Ce taux est significativement inférieur à celui estimé chez les femmes sans contraception. Chez les femmes portant des DIU au cuivre, ce taux a été de 0,06 à 0,25 pour 100 années/femmes.

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 levonorgestrel a été largement étudiée et rapportée dans la littérature. La biodisponibilité est de l'ordre de 90 %. La demi-vie estimée est de 20 heures ; certaines études ayant cependant montré une demi-vie variant entre 9 et 80 heures.

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

La libération du levonorgestrel à partir du DIU est d'environ 20 µg/24 heures. Le levonorgestrel est administré directement dans la cavité utérine, ce qui conduit à une dose journalière très faible ; l'hormone étant libérée directement dans l'organe cible. Compte-tenu des faibles concentrations plasmatiques, les effets métaboliques de MIRENA sont faibles.

5.3 Données de sécurité précliniques

Toute information concernant la tolérance du produit est contenu au sein des autres rubriques du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

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

6.2 Durée de conservation

3 ans.

6.3 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.4 Nature et contenance du récipient

Dispositif intra-utérin en poche (TYVEK).

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Cf. Chapitre Posologie et mode d'administration.

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

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

339 292-8 : dispositif intra-utérin en poche (TYVEK).

8. CONDITIONS DE DELIVRANCE

Liste I.

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

Schering S.A.

Rue de Toufflers

59390 Lys lez Lannoy

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

Juillet 95 /Février 2002.