

Demande de modification de l'information médicale de
MIRENA*

Déposée par le laboratoire SCHERING

Rapport final

Calendrier :

Transmission du rapport à tous les CRPV, à l'Unité de pharmacovigilance de l'AFSSAPS et aux Laboratoires Schering	23.08.2000
Réception des commentaires CRPV	31.08.2000
Réception des commentaires des laboratoires Schering SA	19.09.2000
Envoi du rapport final	10.10.2000

Centre Régional de Pharmacovigilance de Strasbourg

Ce rapport analyse les variations relevant de la pharmacovigilance dans la demande de modification du RCP (annexes I et II) de la spécialité MIRENA*. Le laboratoire SCHERING SA souhaite harmoniser son information sur le plan international. Ce médicament a pour seule indication la contraception.

I. PRESENTATION DU MEDICAMENT

MIRENA* est le premier dispositif intra-utérin (DIU) qui délivre au niveau de l'organe cible, l'utérus, du lévonorgestrel (ou l-norgestrel), isomère actif du norgestrel, norstéroïde dérivé de la 19-nortestostérone. Il s'agit d'un progestatif puissant, possédant une faible activité androgénique et une activité antigonadotrope plus puissante que la progestérone. Ce produit allie donc deux méthodes contraceptives : dispositif intra-utérin et contraception hormonale. Il a le statut de médicament en raison de la présence de lévonorgestrel et non pas celui de dispositif médical comme la plupart des DIU.

MIRENA* est constitué d'un support en polyéthylène en forme de T (similaire au DIU NOVA-T, dispositif au cuivre commercialisé par le laboratoire Schering SA). La branche verticale (de diamètre plus large que NOVA-T) porte un réservoir composé d'un mélange homogène de lévonorgestrel (LNG) et de polydiméthylsiloxane (polymère) contenant une dose totale de 52 mg de LNG. Ce réservoir est recouvert d'une membrane de polydiméthylsiloxane permettant de réguler la diffusion régulière de lévonorgestrel pendant une longue durée. Il n'y a pas de cuivre ni de métal dans la composition de MIRENA*.

Cette spécialité a eu une AMM le 21 juillet 1995 en France (*laboratoire PHARMACIA*). Elle a été développée et est actuellement fabriquée par les laboratoires LEIRAS (Turku, Finlande), filiale du laboratoire SCHERING SA qui a mis ce produit sur le marché français le 9 novembre 1997.

L'indication en France de la spécialité MIRENA* reste limitée à **la contraception**. Dans d'autres pays, MIRENA* est indiqué dans les ménorragies et, en association avec un estrogène, dans le cadre de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause pour la prévention de l'hyperplasie endométriale au cours de l'estrogénotherapie substitutive. Ces indications n'ont pas été retenues en France lors d'un examen récent des données disponibles par la Commission d'AMM.

Le mécanisme d'action de MIRENA* est différent de celui des DIU classiques (au cuivre). Il associe un effet anticonceptionnel direct et un effet antinidatoire :

- épaississement de la glaire cervicale qui devient peu perméable aux spermatozoïdes ;
- inhibition de la synthèse des récepteurs estrogéniques endométriaux avec comme corollaire un effet antiprolifératif marqué rendant la muqueuse impropre à la nidation. L'endomètre s'amincit, les glandes sont peu développées et le stroma est décidual.
- Blocage de l'ovulation chez certaines femmes. D'après les données provenant de l'administration de LNG per os ou par voie sous-cutanée, ceci résulte probablement d'un rétro-contrôle négatif sur l'hypothalamus diminuant la sécrétion de FSH et de LH. Une insuffisance lutéale a pu être notée et peut s'expliquer par une stimulation altérée de l'ovaire par les gonadotrophines ou par un effet direct du LNG sur la synthèse de la progestérone par le corps lutéal.

Les travaux de **pharmacocinétique** démontrent l'existence d'un passage systémique du LNG administré par voie intra-utérine. Des taux plasmatiques d'environ 0,2 ng/ml sont atteints en quelques heures. Après trois mois, ils sont en moyenne de 204 pg/ml (extrêmes 94 à 482 ; SD = 83 ; n = 41) mais diminuent progressivement pour atteindre 140 pg/ml (SD = 50 ; n = 27) à 4 ans et 159 pg/ml (SD = 59 ; n = 19) à 5 ans. Les valeurs extrêmes et la déviation standard témoignent d'une importante variabilité individuelle.

La concentration du l-norgestrel dans l'endomètre (exprimée en pg/mg de protéine) est 400 fois plus élevée après pose d'un DIU délivrant 30 µg/j de l-norgestrel qu'après prise orale de Cyclasil*

(contenant 250 µg de l-norgestrel) (Nilsson et al., 1982). Pour MIRENA*, la libération du l-norgestrel est initialement d'environ 20 µg/24 h puis de 11 µg/24 h après 5 ans (Xiao, 1990 ; Jarvela, 1998 ; Nilsson, 1984 ; Weiner, 1976).

II. ANALYSE DE LA DEMANDE

1. Les modifications proposées par la firme portent sur les rubriques suivantes:

- 4. 2 Posologie et mode d'administration
- 4. 3 Contre-indications
- 4. 4 Mises en garde et précautions d'emploi
- 4. 5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : ceci est soumis au groupe de travail interaction.
- 4. 6 Grossesse et allaitement : ceci est soumis au groupe de travail grossesse.
- 4. 8 Effets indésirables
- 5. 1 Propriétés pharmacodynamiques

Les tableaux récapitulatifs des annexes I et II figurent à la fin du rapport.

2. Sources

Les documents fournis par le laboratoire SCHERING SA sont :

- les différents PSUR du 1^{er} janvier 1992 au 27 septembre 1999 ;
- quatorze références bibliographiques et trois études non publiées citées pour le nouveau RCP ;
- l'ampliation d'AMM du 21 juillet 1995 ;
- le Core Data Sheet du 20 janvier 1999 ;
- une étude de tolérance locale et systémique chez le singe durant neuf mois.

La prise en compte de 13 observations saisies dans la **banque française de pharmacovigilance** n'a pas été nécessaire car elles concernent des effets indésirables qui figurent déjà dans les RCP.

Nous ne disposons jusqu'à présent d'aucun rapport d'expert. Les synthèses des données de pharmacovigilance fournies par la firme ne concernent que deux types d'effets indésirables : troubles cutanés et perforations utérines.

3. Remarques liminaires

- a) La demande déposée par le laboratoire Schering associe, et cela est logique, des mentions relevant d'un dispositif médical (tels les DIU au cuivre) ou d'un contraceptif progestatif microdosé. Ainsi, un certain nombre des modifications proposées dans le cadre d'une harmonisation internationale sont calquées sur le RCP du DIU Nova-T (qui est un dispositif médical et non un médicament). Il nous paraît utile de spécifier en tête du RCP que MIRENA* réalise une contraception progestative microdosée à libération prolongée intra-utérine.

Remarquons à ce propos que la forme pharmaceutique mentionnée dans l'annexe I sous sa version actuelle est "dispositif intra-utérin" alors que dans l'annexe II, il est bien spécifié que la classe pharmacothérapeutique relève à la fois des DIU (dispositif intra-utérin) et des contraceptifs hormonaux (progestatifs).

- b) Sur le plan de la pharmacovigilance, les particularités de MIRENA peuvent théoriquement faire poser les questions suivantes : l'absence de métal (de cuivre en particulier) est-elle susceptible de modifier la sécurité d'emploi de MIRENA* par rapport aux DIU classiques (par exemple Nova-T) ? La libération du l-norgestrel au niveau de la cavité utérine peut-elle modifier la tolérance locale du dispositif intra-utérin (perforation, infection) ? Enfin, le maintien au long cours de concentrations élevées de norstéroïde au niveau de la muqueuse utérine est-elle sans risque ?

Les documents fournis par la firme n'évoquent pas de façon spécifique ces trois questions. Rien dans leur analyse ne nous permet de considérer que ces risques existent. L'important recul dont MIRENA* dispose au niveau international ne retient rien qui les fasse évoquer.

Enfin, et toujours sur le plan de la pharmacovigilance, certaines utilisations de MIRENA* doivent être reconsidérées après l'avis d'expert gynécologue quant à l'amélioration de l'efficacité contraceptive que ce dispositif apporte par rapport à la contraception orale progestative. C'est en particulier le cas de l'emploi de MIRENA* chez des patientes à risque d'endocardite bactérienne.

- c) Plusieurs propositions de modification relèvent d'une information sur la pose et le suivi d'un DIU. Elles sont très générales et, à notre avis, ne trouvent pas leur place dans un RCP. Nous considérons qu'il ne s'agit pas de pharmacovigilance mais elles relèvent aussi de l'avis d'un expert gynécologue-obstétricien.

III. ANNEXE I

1. Modifications de la rubrique " Posologie et mode d'administration"

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

Cette formulation semble plus exacte que la formulation précédente qui spécifiait " MIRENA* doit être inséré dans la cavité utérine "où il libère environ 20 µg de levonorgestrel par 24 heures pendant 5 ans".

Les données de pharmacocinétique mentionnées dans le Core Data Sheet précisent que la délivrance initiale est de 24 µg par 24 heures et qu'elle est progressivement réduite pour atteindre 11 µg par 24 heures après 5 ans. La délivrance moyenne est d'environ 14 µg par 24 heures sur la période de 5 ans.

Avis favorable

1. 2. La mise en place peut s'effectuer également "immédiatement après un avortement du premier trimestre. "

Cette modification relève de l'avis d'un expert gynécologue-obstétricien. Les différentes rédactions proposées dans les RCP antérieurs varient.

D'après les données bibliographiques (Toivonen, 1995 ; EMC, 1990 ; Chi, 1993) l'information pourrait être : "l'insertion après une IVG est possible sans risque dès qu'elle peut être pratiquée dans de bonnes conditions d'asepsie et de technique, en dehors d'une infection génitale ».

2. Modifications de la rubrique " Contre-indications"

Cette rubrique a été reformulée principalement sur la base des contre-indications générales aux DIU et non à partir des données de pharmacovigilance de MIRENA*. La suppression de la contre-indication en cas de "thrombophlébite évolutive ou thromboembolie" est cependant fondée sur le fait qu'il s'agit d'une contraception progestative micro-dosée.

2. 1 Ajouts ou modifications des termes

a) Infection pelvienne, même basse, en cours (endométrite, salpingite, cervicite, vaginite, etc.) Salpingite récidivante

Le terme d'infection pelvienne est un terme souvent retrouvé dans de nombreuses publications rapportant les risques de « Pelvic Inflammation Disease » chez les femmes porteuses de DIU.

Nous proposons : Infection pelvienne, même basse, en cours ou récente (pelvipéritonite, salpingite, endométrite, cervicite, vaginite)

b))Antécédents d'avortement septique au cours des 3 derniers mois

Il s'agit d'une contre-indication évidente et classique des DIU.

Avis favorable

c))Déficit immunitaire avéré

Ce terme est peut-être trop restrictif. Nous proposons, sur la base des données bibliographiques et par analogie avec les mentions d'autres DIU :

" Patientes immunodéprimées et traitement immunosuppresseur"

d) Dysplasie cervicale ;

Tumeur maligne du col ou du corps utérin

La formulation est plus précise et plus complète.

Avis favorable mais remplacer » tumeur » par « affection ».

e) Saignement utérin anormal non exploré ; Anomalies congénitales ou acquises de l'utérus, y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine

La formulation est plus précise.

Avis favorable

f))Hypersensibilité à l'un des composants du dispositif

Il semble s'agir d'une formulation réglementaire.

Il est difficile, d'après les notifications évoquant une manifestation allergique pour lesquelles un bilan allergologique a été réalisé, de préciser le composant en cause. Certaines manifestations allergiques évoluent favorablement après le retrait du dispositif mais l'allergène est rarement mis en évidence. Le lévonorgestrel n'a par ailleurs pas été imputé spécifiquement en cas de réaction allergique.

Le polyéthylène qui constitue le support du dispositif est connu pour être physiologiquement inerte.

Le polydiméthylsiloxane, dérivé siliconé qui compose le réservoir et la membrane, est un polymère relativement inerte et chimiquement stable.

Le sulfate de baryum est principalement utilisé comme agent opacifiant. Les cas exceptionnels de réactions allergiques décrites concernent des concentrations de 100 g/100 ml, non atteintes ici.

L'oxyde de fer est un colorant présent sur les fils de retrait ; l'oxyde de fer rouge et l'oxyde de fer jaune ont été à l'origine de manifestations allergiques.

Bien que les données soient pauvres et peu informatives, nous ne pouvons pas nous opposer à cet ajout.

Avis favorable

2. 2 Suppression du terme « thrombophlébite évolutive ou thromboembolie »

Cette contre-indication mentionnée dans les RCP de 1995 tient à la présence du LNG.

Les études concernant les progestatifs microdosés per os et le DIU au LNG ne font ressortir aucune modification des facteurs de coagulation et aucun effet délétère sur les paramètres lipidiques (Chi, 1995) au contraire des progestatifs macrodosés. Par ailleurs, la contraception microprogestative est fréquemment choisie chez les patients à risque cardio-vasculaires chez lesquels une grossesse est contre-indiquée.

Avis favorable

2. 3 Nous proposons d'ajouter "Antécédent de grossesse extra-utérine"

Il s'agit d'une contre-indication classique aux DIU. Cette contre-indication est par ailleurs mentionnée dans l'article de Toivonen (1995) fourni par le laboratoire.

3. Modifications de la rubrique " Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Les modifications sont nombreuses et portent souvent sur des points techniques (insertion, retrait, expulsion, perforation, disparition des fils). Certaines de ces rubriques reprennent les formulations utilisées dans la monographie du DIU au cuivre commercialisé par Schering SA, le NOVA-T. Certaines relèvent plus de l'annexe II que de l'annexe I.

3. 1 Suppression de la mention conseillant aux patientes l'arrêt du tabac.

Cette demande est importante : rappelons que chez des patientes chez lesquelles une grossesse est contre-indiquée et ayant une contre-indication absolue (tabagisme supérieur à 20 cigarettes par jour après 35 ans) ou relatives (consommation de cigarettes supérieure à 10 cigarettes par jour) aux estro-progestatifs, la contraception microprogestative reste une alternative.

3. 2 Mention du retrait de MIRENA* devant l'apparition de signes de thrombose veineuse centrale, de pathologie artérielle grave, d'hypertension, d'ictère ou de tumeur hormono-dépendante.

Plusieurs études cliniques n'ont pas montré de modification de la pression artérielle, ni de coagulation sanguine, ni d'effet délétère sur le profil lipidique. Cette mention reprend les risques des progestatifs norstéroïdes non microdosés. Nous pensons qu'elle est prudente compte tenu de la variabilité individuelle des taux plasmatiques de l-norgestrel au cours de la contraception par MIRENA*. Cette mention devrait être complétée de la notion d'une majoration des risques vasculaires en cas de tabagisme associé.

Avis favorable

En revanche, la très longue énumération des signes cliniques des pathologies évoquées ci-dessus n'est pas utile à l'information du prescripteur.

Avis défavorable

3. 3 Ajout de la mention:

"MIRENA* doit être utilisée avec précaution chez les femmes présentant une cardiopathie congénitale ou une valvulopathie cardiaque et de ce fait exposées à une endocardite infectieuse. Dans ce cas, il faut administrer des antibiotiques à titre préventif lors de l'insertion ou du retrait de MIRENA*"

Seule l'étude de Toivonen (1995) conclut à la nécessité d'une antibiothérapie prophylactique lors de la pose d'un DIU chez des patientes ayant une valvulopathie cardiaque. D'autres auteurs considèrent que l'existence d'une cardiopathie congénitale ou d'une valvulopathie cardiaque constituent une contre-indication absolue à la pose d'un DIU sauf s'il existe un traitement anticoagulant indispensable. Pour certains, la pose d'un DIU est déconseillée (Choussat, 1995) ou controversée (Sciscione, 1993). De fait, il existe de rares cas d'endocardites sous DIU chez des patientes ayant une telle pathologie.

Certains (Toivonen, 1995 ; Rabajoli, 1992 ; Abdalla, 1992) ne constatent pas d'augmentation du risque infectieux avec le DIU chez des patientes présentant une cardiopathie ou une valvulopathie. Le risque infectieux étant le plus élevé durant les premiers mois suivant la pose, probablement du fait d'une contamination de la cavité utérine au moment de la pose, les études menées jusqu'à présent avec MIRENA* (qui n'est changé que tous les 5 ans par rapport au Progestasert changé tous les 12 mois) et aux DIU au cuivre (changés tous les 3 ans ou tous les 5 ans) montrent un moindre risque d'infection génitale. Certains auteurs préconisent une antibiothérapie de couverture (Sullivan, 1993 ; Abdalla, 1991).

En pratique, la question de l'emploi de MIRENA* chez une patiente cardiaque exposée au risque d'une endocardite infectieuse et présentant une contre-indication à l'emploi d'une contraception comportant une composante oestrogénique ne se pose que s'il est prouvé que MIRENA* a une efficacité contraceptive supérieure à une contraception orale progestative microdosée. Sur un total de 4.692 femmes (rassemblant 11 études), représentant 13.664 années/femmes, l'indice de Pearl est de 0,16. Cette valeur est à comparer à l'indice correspondant à l'emploi d'une contraception orale progestative microdosée.

Ces données sont à soumettre à un expert gynécologue.

3. 4 La mention concernant la répercussion possible sur la tolérance au glucose est déplacée de la rubrique interaction à la rubrique précaution d'emploi

De nombreuses études réalisées avec le DIU au LNG n'ont pas montré de répercussion sur le métabolisme glucidique. Ceci reste une information théorique par analogie avec les effets indésirables observés avec le norgestrel per os.

Avis favorable

3. 5 Les saignements irréguliers

Avis favorable pour la reformulation.

Avis défavorable pour la phrase " dans ces cas, il y a lieu de mener une démarche diagnostique". Ceci relève de la bonne pratique médicale et n'a pas lieu de figurer dans une monographie.

3. 6 Ajout d'une mention spécifiant que la pose de MIRENA* n'est pas la méthode de première intention pour les jeunes femmes nullipares.

Cette mention est logique mais la nulliparité n'est pas une contre-indication en soi si la patiente présente une contre-indication aux estro-progestatifs ou une observance médiocre à une contraception orale ou locale ou s'il existe une stabilité sexuelle des deux partenaires.

Cet avis relève de l'avis d'un gynécologue

3. 7 La mention concernant l'insertion et le retrait de MIRENA* est particulièrement longue.

Certains ajouts concernent les techniques d'insertion dans différentes situations (période du cycle, post-partum, post-abortion) et de retrait. Ceci relève plus des manuels de gynécologie. Certaines modifications proposées sont soit évidentes, et n'ont pas lieu de figurer dans une monographie, soit redondantes car déjà mentionnées dans la notice détaillant la technique d'insertion et dans la rubrique "posologie et mode d'administration".

Dans le cas de MIRENA, une insertion dans le fond utérin est particulièrement importante pour une imprégnation homogène de l'endomètre par le progestatif et pour en optimiser l'efficacité (Pakarinen, 1997).

Allonen (1991, rapport n°1208) et Sivin (1990) décrivent des douleurs plus fréquentes lors de l'insertion du DIU au LNG par rapport aux DIU en cuivre du fait d'un plus grand diamètre de la branche verticale qui porte le réservoir.

Globalement, ces mentions relèvent de l'avis d'un gynécologue.

3. 8 Ajout d'une mention signalant la survenue progressive d'oligoménorrhées ou d'aménorrhées chez 20 % des utilisatrices

Des oligo-aménorrhées peuvent apparaître chez certaines utilisatrices. Elles relèvent le plus souvent d'un effet local avec atrophie complète de l'endomètre. Néanmoins des études cliniques ont montré une suppression de l'ovulation dans une proportion variable de femmes traitées. L'incidence de cycles anovulatoires baisse avec le temps d'exposition, résultant probablement d'une baisse du taux de LNG qui n'est plus suffisant pour interférer avec l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Les données en terme de fréquence sont extrêmement variables :

- 55% des femmes présentent une suppression de l'ovulation à 12 mois (Xiao, 1990) ;
- 15% des patientes sont oligoménorrhéiques après un an d'utilisation (Luukkainen, 1990) ;
- 16,8% des patientes présentent une aménorrhée d'au moins 3 mois sous DIU au LNG versus 2,7% sous DIU au cuivre après un an d'exposition (Nova-T) (Andersson, 1994) ;
- 30% des patientes présentent une aménorrhée après 2 ans d'exposition au DIU au LNG (Sivin, 1994) ;
- 18,9% des patientes présentent une aménorrhée après 1 an d'exposition au DIU au LNG par rapport à 8,3% pour le LNG en implant sous-cutané (Ji, 1990), l'auteur observe une augmentation des aménorrhées à un an ;
- Nilsson (1984) montre 20% d'aménorrhées à un an (n = 20) ;
- Pakarinen observe 24% d'aménorrhée (n = 147)

Il semble donc difficile de faire figurer un pourcentage.

Avis favorable pour l'ajout "des oligoménorrhées ou des aménorrhées peuvent apparaître »

3. 9 Ajout d'une mention concernant le moindre risque d'infection pelvienne sous MIRENA* et rappel des facteurs de risque classiques d'infection pelvienne et de leur répercussion sur la fertilité ultérieure.

Le laboratoire tient à préciser que l'inserteur protège d'une éventuelle contamination par des micro-organismes pendant l'insertion. Mais tous les DIU bénéficient d'un dispositif d'insertion.

Le laboratoire souligne surtout que l'incidence d'infections pelviennes est plus faible avec le DIU au LNG par rapport aux DIU au cuivre. Une étude multicentrique comparant le DIU au LNG par rapport au DIU au cuivre (Novat T) montre, après un suivi de trois ans, une incidence moindre de maladies inflammatoires pelviennes sous MIRENA* alors qu'il n'avait noté à un an de suivi aucune différence significative (Toivonen, 1991) ; à 5 ans cette différence significative n'existe plus que dans le groupe de femmes d'âge inférieur à 25 ans (Andersson, 1994).

Plusieurs remarques concernent cette étude :

- Elle est réalisée en ouvert ;
- le nombre exact d'infections pelviennes n'est précisé dans aucun groupe ;
- les endométrites, cervicites et vaginites sont exclues.

Cependant, Sivin (1990), dans une étude comparant le DIU au LNG par rapport au DIU au cuivre TCu 380 Ag, observe une incidence annuelle identique de 0,7 pour cent années-femmes dans les deux groupes. Il faut également relever une meilleure sélection des inclusions dans les études plus récentes, les femmes à risque de MST n'étant par retenues comme candidates à la pose d'un DIU.

Enfin, la mention du risque d'infections pelviennes existe dans la rubrique effets indésirables.

Avis défavorable

3. 10 Ajout d'une mention concernant l'expulsion.

Cette mention relève d'une part de la pratique médicale et n'a pas lieu de figurer dans cette rubrique. Par contre, l'expulsion doit être mentionnée dans la rubrique effets indésirables.

D'autre part, une partie de l'ajout concerne l'information à apporter à la patiente et trouvera donc sa place dans l'annexe II.

3. 11 Ajout d'une mention concernant le risque de perforation

Ces incidents peuvent être gravissimes et la conduite à tenir lors de la perforation du col ou du corps utérin relève également de la pratique médicale et n'a pas lieu de figurer dans cette rubrique. Ce terme figure dans la rubrique « Effets Indésirables ».

3. 12 Modification de la mention concernant grossesse extra-utérine

La firme indique que le taux de GEU sous MIRENA* est plus faible que celui relevé sous DIU au cuivre. L'argumentaire porte sur un seul essai clinique qui a eu lieu dans les années 1980, réalisé en ouvert pendant cinq ans et comparant les données de tolérance chez 1821 femmes ayant un DIU au LNG et 937 femmes ayant un DIU au cuivre (Nova-T). Le nombre de GEU est faible (1 GEU dans le groupe DIU au LNG, 7 GEU dans le groupe Nova-T) (Andersson, 1994).

D'autres auteurs n'observent pas de différence en comparant le DIU au LNG aux DIU au cuivre de 3^e génération (TCu 380 ou MLCu 375) (Sivin, 1991).

Pour Serfaty (1995), l'incidence de GEU est faible chez les utilisatrices de DIU (<1,5 pour 1000 années-femmes). Elle semble plus fréquente avec le stérilet à la progestérone (4 à 5 pour mille années-femmes) du fait de l'action du progestatif sur la motilité tubaire. Sivin (1991) observe une augmentation des GEU sous DIU aux progestatifs (progestérone et LNG) inversement proportionnelle aux doses de progestatifs délivrées.

L'analyse des line-listing fournis retient 73 GEU. Le nombre des GEU augmente nettement durant les deux derniers PSUR (42 cas pour la période du 28/09/1998 au 27/09/1999). Ceci mérite d'être suivi.

Avis défavorable.

3. 13 Ajout d'une mention concernant la disparition des fils

Le paragraphe entier relève de la pratique clinique et n'a sans doute pas de raison de figurer ici.

Relève de l'avis d'un expert gynécologue

3. 14 Ajout d'une mention concernant l'atrésie folliculaire

Cette formulation est ambiguë, peu claire et peut aisément être remplacée par le terme " kyste fonctionnel ovarien". Cet effet indésirable est traité dans la rubrique « effets indésirables », paragraphe 4. 13.

3. 15 Les mentions concernant la grossesse et l'allaitement relèvent de l'avis des groupes de travail spécifique de la Commission d'AMM

4. Modifications de la rubrique "Effets indésirables"

Certains effets indésirables ont également fait l'objet d'une mention dans la rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi ».

Les synthèses des données de pharmacovigilance fournies par le laboratoire ne concernent que les troubles cutanés et les perforations utérines. Cependant, le laboratoire propose un remaniement complet de cette rubrique.

Les notifications d'effets indésirables ont augmenté depuis le 29/9/98 jusqu'au 29/9/99 alors que les ventes mondiales pour les périodes couvertes par les deux derniers PSUR ont augmenté de 30%. Les effets indésirables graves notifiés sont multipliés par un facteur 3 et les effets indésirables non graves sont multipliés par un facteur 10. Nous n'avons trouvé dans le dossier d'explication à ces variations a priori préoccupantes.

4. 1 Les effets indésirables sont "plus fréquents" au cours des premiers mois.

Ce terme remplace le terme "habituels". Les données de la notification spontanée ainsi que ceux des divers essais cliniques vont dans ce sens.

Avis favorable

4. 2 "Les troubles menstruels sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Il peut s'agir de spotting, règles prolongées ou raccourcies, saignements irréguliers, oligoménorrhée, douleurs dorsales et dysménorrhée. Le nombre moyen de jours de spotting diminue progressivement de 9 à 4 jours au cours des six premiers mois d'utilisation. Le pourcentage de femmes ayant des saignements prolongés (plus de 8 jours) diminue de 20 à 3% durant les trois premiers mois. Lors d'essais cliniques, au cours de la première année d'utilisation, 17% des femmes ont présenté une aménorrhée d'au moins trois mois"

Les **troubles menstruels** sont effectivement les effets indésirables les plus fréquemment notifiés lors des essais cliniques mais sont différents de ceux observés avec les DIU au cuivre, la présence de norstéroïde étant susceptible de réduire les saignements en raison de l'atrophie progressive de l'endomètre. De fait, selon ces études, les saignements sont plus longs et le spotting plus fréquent durant les premiers mois suivant la pose de DIU au LNG pour diminuer par la suite. La fréquence diminue avec la durée d'exposition. Il faut cependant signaler que les saignements prolongés et les spottings sont un motif de retrait du DIU non négligeable. L'acceptabilité de ces troubles menstruels est améliorée par une information adaptée des femmes. Ce profil est celui d'autres progestatifs microdosés. Les cas de dysménorrhée sont rares.

Il semble difficile de faire figurer des chiffres de durée de **spotting et de saignement**, les données des line-listing jusqu'à nos jours ne permettant pas de les valider. Les valeurs proposées par la firme émanent d'un rapport publié en 1991, date à laquelle la notification était nettement moins importante. Gi observe sur 100 patientes une baisse du nombre de jours de spotting de 8 à 4 jours. Pakarinen (1997) (n = 147) observe une diminution du nombre de jours de saignement allant de 5 à 1 jour les six premiers mois d'exposition, le nombre de jours de spotting variant de 8 à 2 jours.

L'aménorrhée est un motif plus fréquent d'arrêt, particulièrement chez les femmes jeunes. Les aménorrhées sont peu notifiées en notification spontanée mais sont relevées systématiquement lors des essais cliniques. Elles peuvent accepter deux mécanismes : le plus souvent elles résultent de l'effet atrophiant sur l'endomètre mais, dans quelques cas, une inhibition de l'ovulation due à l'effet inhibiteur du LNG sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien peut être en cause. Il ne nous semble pas souhaitable de faire figurer des chiffres concernant le pourcentage de patientes présentant une aménorrhée. Toivonen (1991) observe une incidence plus importante d'oligo- et d'aménorrhée à trois ans par comparaison avec le DIU au cuivre. Pour Rönnerdag (2000), 26% des femmes ont une aménorrhée après cinq ans d'exposition. Sivin retient 30% d'aménorrhée à deux ans. Pakarinen (1997), 24% d'aménorrhée. Nous soulignons que les aménorrhées augmentent en fréquence avec la durée du traitement.

Spotting, oligo- et aménorrhée sont un motif de retrait plus fréquents que pour les autres DIU (au cuivre).

Le terme de douleurs dorsales, présent dans la plupart des RCP de DIU, nous paraît trop vague pour être utile.

Pas d'objection du rapporteur sur le fond mais reformulation (voir tableau)

4. 3 Douleurs abdominales " basses"

Le qualificatif de « basse » n'est spécifié ni dans les line-listing ni dans les essais cliniques. Des douleurs abdominales peuvent certainement exister dans les jours suivants la pose mais elles peuvent également s'intégrer dans un tableau de GEU ou d'infection pelvienne. Ce qualificatif nous semble trop flou pour être utile.

Avis défavorable

4. 4 Autre symptomatologie mammaire bénigne

La consultation des line-listing nous permet de relever :

- 18 cas de mastodynies ;
- 14 cas de tension mammaire ;
- 4 cas d'augmentation du volume des seins (dont un sous sulpiride) ;
- 2 mastopathie.

Les effets de type hormonal (dépression, acné, céphalées, tension mammaire, problèmes cutanés) sont un motif d'arrêt de contraception plus fréquent sous DIU au LNG que pour les autres DIU (Andersson, 1994 ; Sivin, 1995). Cela est logique car il s'agit d'effets indésirables classiques des norstéroïdes. Remarquons toutefois que les effets cutanés et sur la thyroïde ne sont pas mentionnés dans les RCP du MICROVAL*.

La tension mammaire est un effet indésirable assez rarement notifié mais associé avec des kystes fonctionnels ovariens et des taux élevés d'estradiol. Elle disparaît quand la fonction ovarienne est normalisée.

Nous proposons l'ajout du terme "tension mammaire" (voir le tableau).

4. 5 "Vaginite"

Six cas de vaginite sont notifiées (dont quatre à Candida). Sivin (1994) note une fréquence moindre de vaginite sous MIRENA* que sous DIU au cuivre dans une étude multicentrique menée durant sept ans.

Avis défavorable

4. 6 Modifications de l'humeur

L'analyse des line-listing (quatre notifications) ainsi que les données des essais cliniques ne montrent pas de différence sur l'incidence des modifications de l'humeur sous DIU au LNG par rapport au DIU au cuivre (Sivin, 1990). Cependant, Sivin retrouve en 1995 cet effet indésirable. Sa survenue peut témoigner des variabilités individuelles de la pharmacocinétique du l-norgestrel à libération endométrine.

Avis favorable

4. 7 "Prise de poids ont été rapportés à titre anecdotique"

Les line-listing rapportent 27 notifications de prise de poids dont la majorité semble coïncider avec un syndrome prémenstruel. La littérature ne relève pas de différence concernant la prise de poids par rapport aux autres DIU (Sivin, 1990 ; Luukkainen, 1993 ; Anderson, 1994). Rönnerdag (1999) observe une variation de poids de 0,49 kg/an dans une étude de tolérance sur 12 ans et évoque plus le rôle de l'âge que celui de LNG.

Avis défavorable

4. 8 "Perte de cheveux, séborrhée du cuir chevelu, hirsutisme ont été rapportés à titre anecdotique"

Les effets indésirables cutanés font l'objet d'un certain nombre de notifications ; les effets indésirables touchant les annexes de la peau (particulièrement les cheveux) sont rares et peu documentés :

- 18 notifications de perte de cheveux et 10 cas d'alopécie. L'évolution dans la grande majorité des cas est inconnue. L'âge de survenue est en général supérieur à la trentaine. Ces alopecies sont probablement le plus souvent physiologiques.
- 4 cas d'hirsutisme et un cas d'hypertrichose sont rapportés sans que la relation causale avec le LNG n'ait pu être établie. Andersson (1994) dans un essai clinique durant cinq ans n'observe pas de différence significative entre le groupe sous DIU au LNG et celui sous DIU au cuivre.

Avis défavorable

4. 9 "Des phénomènes allergiques ont été rapportés à titre anecdotique"

Les effets indésirables cutanés sont assez fréquemment rapportés et viennent en deuxième place en terme de fréquence après les troubles menstruels. Sont essentiellement rapportés parmi les manifestations pouvant relever d'un mécanisme allergique :

- eczéma : 10 cas (dont un seul d'évolution favorable malgré la poursuite de MIRENA* et un bilan allergologique négatif) ;
- urticaire : 15 cas dont 3 d'évolution favorable au retrait de MIRENA* et une amélioration après le retrait du DIU ;
- éruption : 11 cas dont 3 d'évolution favorable malgré la poursuite du MIRENA* ;
- exanthème : 9 cas dont 4 d'évolution favorable au retrait de MIRENA* ;
- anaphylaxie : 5 cas dont :
 - 1 évolution favorable
 - 1 évolution inconnue
 - 1 évolution favorable mais le MIRENA* reste en place
 - 1 évolution favorable au retrait
 - 1 cas d'allergie à un autre produit
- prurit : 7 cas.

Le bilan allergologique, dans les rares cas où il a été réalisé, est resté négatif pour le LNG. L'évolution a été favorable dans un certain nombre de cas alors que le MIRENA* était resté en place.

Allonen (1991) ne retient pas de différence pour les réactions cutanées allergiques. Sivin (1990) note une incidence plus importante de prurit.

Avis défavorable

4. 10 En cas d'échec contraceptif, la grossesse peut être ectopique

Théoriquement, il ne s'agit pas d'un échec contraceptif : certains auteurs considèrent effectivement que le DIU, du fait de l'effet antinidatoire, a un effet abortif.

La littérature est abondante à propos des grossesses ectopiques rapportées sous DIU. Sivin (1991) observe une incidence identique chez les utilisatrices de DIU au cuivre de 3^e génération et celles d'un DIU au LNG. Pour Lopes (2000) et Sivin (1991), le DIU n'augmente pas le risque de grossesse extra-utérine (GEU) mais protège mieux du risque de grossesse intra-utérine que de grossesse ectopique. Ce débat reste à suivre.

L'incidence plus élevée de GEU observées sous DIU disparaît selon certains auteurs quand on ajuste sur l'âge et les infections pelviennes.

Nous proposons de mentionner "grossesse ectopique"

4. 11 "Des infections pelviennes peuvent survenir mais leur incidence est faible"

La relation entre DIU et infection pelvienne (PID) a fait l'objet d'une littérature abondante (Farley, 1992 ; Sinei, 1990 ; Burkman, 1981 ; Indian Council of Medical Research ; Grimes, 1992). Il ressort des différentes publications que :

- le risque de PID est le plus élevé dans les 20 jours suivant l'insertion ; pour Burkman (1981), ce risque augmente dans les 30 jours suivant l'insertion, le type de DIU n'entrant pas en compte ;
- le comportement sexuel de la patiente est un facteur de risque additif (Luukkainen). Le risque de PID est faible chez les femmes à faible risque (stabilité sexuelle des deux partenaires) (Luukkainen) ;
- Plus récemment, une meilleure sélection des patientes en pratique quotidienne mène à ne pas poser de DIU à des patientes n'ayant pas de stabilité sexuelle ; ceci diminue de façon importante l'incidence des infections pelviennes ;
- le choix du groupe contrôle est inadéquat dans certaines études ; contraception orale ou méthode locale dont on sait qu'elles ont un effet protecteur vis-à-vis des PID.

Farley (1992), dans une étude internationale menée sur 8 ans, observe un taux de 1,58 pour 1000 années-femmes (n = 81 cas). Le risque apparaît plus élevé durant les 20 premiers jours suivant l'insertion. Il est inversement relié à l'âge et à la parité et varie selon les régions géographiques du globe (taux plus élevé dans certains pays en voie de développement). Il n'est pas relevé de différence entre les différents types de DIU (au cuivre, hormonal).

Le mécanisme évoqué est la contamination de la cavité utérine au moment de l'insertion plutôt que le DIU lui-même.

L'analyse des line-listing montre des pelvi-péritonites (2 cas), des annexites (9 cas), des infections pelviennes (4 cas), des endométrites (7 cas), des suspicions d'endométrites (2 cas), des cervicites (2 cas), la présence d'*Actinomyces* au frottis (2 cas) et des vulvo-vaginites (4 cas).

Six observations de septicémie toutes d'évolution favorable ont été notifiées :

- LEI00001-95 : état septique sur endométrite ;
- LEI00004-95 : pelvipéritonite ;
- LEI00009-95 : vaginite bactérienne au moment de l'insertion; hémoculture positive à Streptocoque A ;
- LEI02281-98 : hémoculture positive à Streptocoque B; étiologie indéterminée ;
- LEI02418-98 : Septicémie. Streptocoque A dans le frottis cervical ;
- LEI02976-98 : endométrite avec pelvipéritonite.

Rien dans l'analyse des documents disponibles ne permet de suspecter que la libération intra-utérine du norstéroïde favorise ce risque infectieux.

Avis favorable

4. 12 "Une partie ou le dispositif tout entier peut perforer la paroi utérine"

C'est une complication pouvant être gravissime et non exceptionnelle dans ce type de contraception mécanique. Selon les auteurs, elle est estimée à 0,62 à 3,37 pour 1000 pour les DIU au cuivre. La perforation peut être évidente dès la pose ou dans les jours suivants mais peut aussi être tardive.

Ses facteurs de risque sont : inexpérience ou maladresse du praticien, sténose cervicale, déviation utérine accentuée, utérus fragile (hypoplasie, césarienne ou myomectomie antérieure, post-partum).

Une synthèse des données internationales de pharmacovigilance note 57 cas de perforation en date du 27/9/1999 dont 32 cas en provenance d'Allemagne. La pratique systématique dans ce pays d'une échographie immédiatement après la pose et 4-6 semaines après serait une explication, d'après le laboratoire, au nombre proportionnellement plus important des notifications provenant de ce pays.

Rien dans l'analyse des documents disponibles ne permet de suspecter que la libération intra-utérine du norstéroïde favorise ce risque infectieux.

Avis favorable

4. 13 Des kystes fonctionnels ovariens peuvent apparaître et ont été diagnostiqués chez 12% des femmes sous MIRENA*.

Les kystes fonctionnels ovariens sont le témoin d'une maturation folliculaire anormale avec la transformation kystique d'un follicule ovarien (kyste folliculaire) ou résultant de la persistance anormale d'un corps jaune (kyste lutéal).

Avec les progestatifs microdosés, un état d'hyperestrogénie relative par conservation de sécrétion basale de FSH et LH peut être observé avec, pour conséquence, des dystrophies ovariennes, mammaires et des irrégularités menstruelles.

Des études sur la fonction ovarienne ont montré chez certaines patientes des troubles de la croissance folliculaire parallèlement à des taux plus bas de progestérone avec le DIU au LNG. Il s'agit d'un effet indésirable bien connu de la pilule microprogestative dû à l'arrêt du développement folliculaire. La formulation proposée par la firme est ambiguë et pourrait aisément être remplacée par le terme « kystes fonctionnels ovariens ».

Robinson (1989) observe chez 6/50 patientes des kystes fonctionnels ovariens (12%). Pour Sivin (1994) l'incidence augmente de 1,2% années-femmes par rapport à 0,4% années-femmes sous DIU au cuivre. Pakarinen (1997) retient une incidence de 7,7% à 6 mois et de 3,2% à un an (n = 298). Il semble difficile de maintenir le chiffre de 12% qui ne concerne qu'une seule étude sur 50 femmes. Jarvelä (1998) avance un chiffre de 31% (n = 27) après trois mois d'exposition et observe un taux de LNG plus élevé chez des femmes ayant un kyste fonctionnel ovarien.

Nous proposons " des kystes fonctionnels ovariens peuvent apparaître "

4. 14 Nous proposons l'ajout " Expulsion partielle ou complète ".

Il s'agit d'une complication classique de tous les DIU.

Certains auteurs (Belhadj, 1986) ont avancé que la contractilité utérine était diminuée du fait de la présence d'un progestatif et que les expulsions étaient moins fréquentes. Tang (1991) montre chez le Lapin une moindre activité du myomètre lors de la pose de DIU au LNG par rapport au DIU au cuivre. Le rôle du diamètre plus large de la branche verticale n'a pas été évoqué comme un facteur pouvant intervenir dans l'expulsion.

Le taux d'expulsion annuel est apprécié différemment dans les différentes études :

- une étude menée par l'OMS (1987) relève un taux d'expulsion annuel de 4,1 à 9,1% pour le DIU MICu 375 et un taux de 6,4 % pour le DIU au LNG ;
- Sivin (1990) montre plus d'expulsion sous DIU au LNG par rapport aux DIU au cuivre (TCu 380 Ag) ;
- Andersson (1994) dans une étude menée sur 5 ans ne note pas de différence entre les DIU au LNG par rapport aux DIU au cuivre ;
- une étude menée en Inde (1989) ne note pas de différence par rapport à d'autres DIU au cuivre.

La revue du line-listing des données internationales du laboratoire indique 52 notifications d'expulsion partielle ou totale.

5. Modifications de la rubrique "Propriétés pharmacodynamiques"

5. 1 Ajout d'un mécanisme d'action : " la modification du milieu utérin et tubaire inhibe la mobilité et les capacités fonctionnelles des spermatozoïdes empêchant ainsi la fécondation.

Les données concernant le DIU au LNG fournies par le laboratoire sont insuffisantes pour permettre cette affirmation.

Concernant les DIU au cuivre, des hypothèses récentes sont en faveur d'une action plus précoce sur la reproduction en altérant les spermatozoïdes et en empêchant la fécondation (effet toxique du cuivre entraînant des modifications cytologiques et biochimiques des fluides utérins et tubaires).

Les concentrations tissulaires de LNG au niveau de l'endomètre sont élevées avec pour conséquence une atrophie endométriale profonde. Nous ne disposons pas de données mentionnant une répercussion sur la motilité des spermatozoïdes.

Des études chez le singe ont montré une atrophie modérée de l'épithélium tubaire (étude Leiras n°11600A, non publiée) pour une dose de l-norgestrel de 8 gamma/jour. D'autres études chez le singe ne montrent ni différence de modification de l'épithélium tubaire ni répercussion sur l'activité sécrétoire de l'épithélium tubaire.

Avis défavorable

5. 2 Ajout d'une mention concernant l'efficacité clinique

Plusieurs études mentionnent des taux de grossesse identiques (Indian medical Council, Sivin).

Avis favorable

5. 3 L'utilisation de MIRENA* ne modifie pas la fertilité future. Environ 80% des femmes, désirant une grossesse, ont conçu dans les 12 mois suivant le retrait du dispositif.

Il ne s'agit pas d'une propriété pharmacodynamique, les DIU de façon générale et les microprogestatifs répondant à la définition d'une méthode de contraception efficace, transitoire et réversible.

Il ne semble pas nécessaire d'avancer un chiffre d'autant qu'il concerne un petit nombre de patientes (Leiras report n°1205, rapport non publié). Il n'existe pas de différence significative avec le DIU au cuivre.

Des études ont montré que l'endomètre retrouve sa morphologie normale dans les trois mois suivant le retrait (Silverberg, 1986).

Avis favorable pour la 1^{ère} phrase.

5. 4 "Le taux de grossesse extra-utérine 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.

Il ne s'agit pas d'une propriété pharmacodynamique. Les GEU ont été abordées dans les paragraphes 3.10. et 4.12. de même que la discussion concernant les chiffres avancés par le laboratoire.

Avis défavorable

5. 5 Ajout d'une mention concernant les répercussions sur l'activité ovarienne.

Ceci a été abordé dans les paragraphes 4.2. , 4.13 et 3.8.

Il existe effectivement exceptionnellement une relation entre le schéma de saignement et les marqueurs de l'activité ovarienne. Chez certaines femmes la fonction ovarienne est modifiée. Dans certains cas, les taux systémiques de LNG sont suffisants pour supprimer l'ovulation. D'autres fois, un état d'hyperestrogénie relative est observé par conservation des sécrétions basales de FSH et de LH avec pour conséquence des dystrophies ovariennes et des irrégularités menstruelles.

Cette mention est en contradiction avec la mention de kystes ovariens dans la rubrique « Effets indésirables » et le 2^e paragraphe du présent chapitre qui spécifie que chez certaines femmes, l'ovulation est inhibée.

Avis défavorable pour la dernière phrase

ANNEXE II

Les modifications de la notice patiente sont basées sur l'obligation médicale qu'a le médecin en France d'informer les utilisatrices des avantages et des inconvénients de cette méthode de contraception.

Les modifications demandées concernent des informations purement médicales dans certaines rubriques, des informations techniques ou sont calquées sur les modifications demandées dans le cadre de l'annexe I. Elles figurent sur le tableau à la fin du présent rapport.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDALLA MY, EI DIN MOSTAFA E. Contraception after heart surgery. *Contraception* 1992, 45: 73-80.
- ALLONEN H, KULMALA Y. Comparison of clinical performance and contraceptive efficacy of Nova T and levonorgestrel IUD over five years. *Leiras Study Report* 1991, n° 1208.
- ALLONEN H, KULMALA Y. Return to fertility after the removal of Nova-T or the levonorgestrel-IUD. *Leiras Study Report* 1991, n° 1205 : I-23.
- ALLONEN H, LEHTINEN M, TAHTINEN J. Release of levonorgestrel from the intrauterine device in utero. *Leiras Study Report* n° 1211 du 15.10.1991
- ALLONEN H. Randomised comparative multicentre study with levonorgestrel-IUD and Nova-T. *Leiras Study Report* 1986, n° 1044.
- ANDERSSON K, ODLIND V, RYBO G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use. *Contraception*, 1994, 49 : 56.
- BACKMAN T, HUHTALA S, BLOM T, LUOTO R, RAURAMO I, KOSKENVUO M. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel intrauterine system : a nation-wide study of 17,360 users. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2000, 107 : 335-339.
- BARBOSA I, BAKOS O, OLSSON SE, ODLIND V, JOHANSSON ED. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990, 42 : 51-66.
- BARBOSA I, OLSSON SE, ODLIND V, GONCALVES T, COUNTINHO E. Ovarian function after seven years' use of a levonorgestrel IUD. *Advances in Contraception*, 1995, 11 : 85-95.
- BAVEJA R, BICHILLE LK, COYAJI KJ, ENGINEER AD, GOGOI MP, HAZRA MN, KOCHHAR M LAHIRI BC, MANUEL M, NANDA UK et al. Randomized clinical trial with intrauterine devices (levonorgestrel intrauterine device (LNG), CuT 380 Ag, CuT 220C and CuT 200B). A 36-month study. Indian Council of Medical Research Task Force on IUD. *Contraception*, 1989, 39 : 37-52.
- BILIAN X, LIYING Z, XULING Z, MENGCHUN J Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception*, 1990, 41 : 353.
- BOBROW C; COOLING H, BISSON D. Amenorrhoea despite displaced levonorgestrel intra-uterine system. *Br. J. Family Planning* 2000, 26 : 105-106.
- BURKMAN RT. Association between intrauterine device and pelvic inflammatory disease. *Obstet. Gynecol.* 1981, 57 : 269-276.
- CHI I-C. Progestin-only pills and the levonorgestrel-releasing IUD : two progestin-only contraceptives. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1995, 83 : 872-889.
- CHI IC. What we have learned from recent IUD studies : a researcher's perspective. *Contraception* 1993, 48: 81-108.
- CHOUSSAT A, SROUR S, CHEVALIER JM. Quelle attitude adopter devant une cardiopathie congénitale de l'adulte ? *Ann. Cardiol. Angéiol.* 1995, 44: 147-150.
- COSTE J, JOB-SPIRA N, FERNANDEZ H, PAPIERNIK E, SPIRA A. Risk factors for ectopic pregnancy : a case-control study in France, with special focus on infectious factors. *Am. J. Epidemiol.* 1991, 133 : 839-849.
- DARDANO KL, BURKMAN RT. The intrauterine contraceptive device : an often forgotten and maligned method of contraception. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999, 181 : 1-5.
- DIAZ S, CROXATTO HB, PAVEZ M, QUINTEROS E, CARRILLO D, SIMONETTI L, CROXATTO HD, ROSATI S. Ectopic pregnancies associated with low dose progestagen-releasing IUDs. *Contraception* 1980, 22 : 259-269.
- Does infection occur with modern intrauterine devices ? *Lancet*, 1992, 339 : 783-784.
- DUBOURDIEU S, CHARBONNEL B. Ovaires polykystiques et kystes fonctionnels de l'ovaire. In : Editions Techniques - *Encycl. Méd Chir. (Paris-France)*, Gynécologie, 133-A-10, 1993, 12 p.
- FAGUER C. Le stérilet : que reste-t-il des contre-indications ? A propos d'une étude portant sur 300 Gyne-T 380 (1987-1992). *Contracept. Fertil. Sex.* 1993, 21: 23-26.
- FARLEY TMM, ROSENBERG MJ, ROWE PJ, CHEN J, MEIRIK O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease : an international perspective. *Lancet* 1992, 339 : 785-788.
- FARMER RDT, LAWRENSON RA, THOMPSON CR, KENNEDY JG, HAMBLETON IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997, 349 : 83-88.
- FARMER RDT, PRESTON TD. The risk of venous thromboembolism associated with low oestrogen oral contraceptives. *J. Obstet. Gynaecol.* 1995, 15 : 195-200.
- FOTHERBY X. Potency and pharmacokinetics of gestagens. *Contraception* 1990, 41: 533-550.
- GOMPEL A, CHABBERT-BUFFET N, POITOUT P. Contraception des maladies à risque thromboembolique. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1996, 2: 101-105.
- GOMPEL A. Contraceptions chez des femmes ayant une contre-indication aux oestroprogestatifs. *Rev. Prat.* 1995, 45: 2431-2434.

- GRIMES DA. The intrauterine device, pelvic inflammatory disease, and infertility : the confusion between hypothesis and knowledge. *Fertil. Steril.*, 1992, 58 : 670-
- GUIDICELLI B, GAMERRE M, OLIVIER S, NOIZET A. Contraception des cas particuliers et difficiles. *EMC Gynécologie* 1995, 738-A-05.
- Handbook of pharmaceutical excipients. 2nd ed., edited by A. Wade and P. J. Weller, 1994, The Pharmaceutical Press, London
- HOWE JE, MINKOFF HL, DUERR AC. Contraceptives and HIV. *AIDS* 1994, 8: 861-871.
- JARVELA I, TEKAY A, JOUPPILA P. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women. *Human Reproduction*, 1998, 13 : 3379-3383.
- JI G, SHU-LI W, SHANG-CHUN W, BO-LING S, ALLONEN H, LUUKKAINEN T. Comparison of the clinical performance, contraceptive efficacy and acceptability of levonorgestrel-releasing IUD and norplant-2 implants in China. *Contraception*, 1990, 41 : 485.
- JONSSON B, LANDGREN BM, ENEROTH P. Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus. *Contraception* 1991, 43: 447-458.
- KEIKKILA M, HAUKKAMAA M, KUUKKAINEN T. Levonorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with the levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1982, 25 : 41-49.
- LEWIS MA, HEINEMANN LAJ, Mac RAE KD, BRUPPACHER R, SPITZER WO. The increased risk of venous thromboembolisms and the use of the third generation progestagens : role of bias in observation research. *Contraception* 1996, 54 : 5-13.
- LOPES P, MENSIER A. Contraception. *Rev. Prat.* 2000, 50: 451-460.
- LUUKKAINEN T, NIELSEN NC, NYGREN KG, PYORALA T. Nulliparous women, IUD and pelvic infection. *Ann. Clin. Res.* 1979, 11 : 121-124.
- LUUKKAINEN T. The levonorgestrel-releasing IUD. *British Journal of Family Planning* 1993, 19 : 221-224.
- MAKINEN J, RANTALA M, VANHA-KAMPPA O. A link between the epidemic of ectopic pregnancy and the baby-boom cohort. *Am. J. Epidemiol.* 1998, 148 : 369-374.
- NILSSON CG, HAUKKAMAA M, VIEROLA H, LUUKKAINEN T. Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin. Endocrinol.* 1982, 17 : 529-536.
- NILSSON CG, LAHTENMAKI PL, LUUKKAINEN T, ROBERTSON DN. Sustained intrauterine release of levonorgestrel over five years. *Fertil. Steril.*, 1986, 45 : 805-807.
- NILSSON CG, LAHTENMAKI PL, LUUKKAINEN T. Ovarian function in amenorrheic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil. Steril.*, 1984, 41 : 52-55.
- ORTIZ ME, CROXATTO HB. The mode of action of IUDs. *Contraception* 1987, 36 : 37-53.
- PAKARINEN PI, SUVISAARI J, LUUKKAINEN T, LAHTENMAKI P. Intracervical and fundal administration of levonorgestrel for contraception : endometrial thickness, patterns of bleeding, and persisting ovarian follicles. *Fertil. Steril.*, 1997, 68 : 59-64.
- POSTAIRE E. Polyéthylènes. In : *Les matières plastiques à usage pharmaceutique*. 2^e ed., EMI, Paris, pp. 96-100.
- POSTAIRE E. Silicones. In : *Les matières plastiques à usage pharmaceutique*. 2^e ed., EMI, Paris, pp. 149-153.
- RABAJOLI F, ARUTA E, PRESBITERO P, TODROS T. Risks of contraception and pregnancy in patients with congenital cardiopathies. Retrospective study on 108 patients. *G. Ital. Cardiol.* 1992, 22: 1133-1137.
- RATSULA K, TOIVONEN J, LAHTENMAKI P, LUUKKAINEN T. Plasma levonorgestrel levels and ovarian function during the use of a levonorgestrel-releasing intracervical contraceptive device. *Contraception* 1989, 39: 195-204.
- RICHARDSON A, PAUL C. A national study to monitor the safety of IUCD use. *Contraception* 1993, 47: 359-366.
- ROBINSON GE, BOUNDS W, KUBBA AA, ADAMS J, GUILLEBAUD J. Functional ovarian cysts associated with the levonorgestrel releasing intrauterine device. *Br. J. Fam. Planning* 1989, 14 : 131-132.
- RONNERDAG M, ODLIND V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1999, 78 : 716-721.
- ROZENBAUM H. Progestatifs de synthèse. *EMC Gynécologie*, 1997, 85-A-10.
- RUF H, GAMERRE M, CONTE M. Régulation des naissances. *EMC Gynécologie*, 1990, 738 A¹⁰, 10.
- SCISCIONE AC, CALLAN NA. Pregnancy and contraception. *Cardiology Clinics* 1993, 11: 701-709.
- SERFATY D. Contraception vaginale et intra-utérine. *Rev. Prat.* 1995, 45: 2407-2415.
- SERFATY D. Les dispositifs intra-utérins. In : *La contraception*. Paris, Doin, 1992, pp : 243-272.
- SETHI N, AGARWAL K, SINGH RK, BAJPAI VK. Effect of 24 mn levonorgestrel IUD on uterine endometrium of female rhesus monkeys, *Macaca mulatta*. *Contraception*, 1988, 37 : 99-108.
- SHIKARY ZK, BETRABET SS, PATEL ZM et al. ICMR task force study on hormonal contraception. Transfer of levonorgestrel (LNG) administered through different drug delivery systems from the maternal circulation into the newborn infant's circulation via breast milk. *Contraception* 1987, 35 : 477-486.

- SILVERBERG SG, HAUKKAMAA M, ARKO H, NILSSON CG, LUUKKAINEN T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine devices. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1986, 5 : 235-241.
- SINEI SK, SCHULZ KF, LAMPTEY PR, GRIMES DA, MATI JK, ROSENTHAL SM, ROSENBERG MJ, RIARA G, NJAGE PN, BHULLAR VB et al. Preventing IUCD-related pelvic infection ; the efficacy of prophylactic doxycycline at insertion. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1990, 97 : 412-419.
- SIVIN I, EI MAHGOUB S, MCCARTHY T, MISHELL DR, SHAUPE D, ALVAREZ F. et al. Long-term contraception with the levonorgestrel 20 mcg/day (Lng 20) and the copper T 380Ag intrauterine devices : a five-year randomized study. *Contraception* 1990, 42: 361-378.
- SIVIN I, STERN J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 µg/d and the Copper TCu 380 Ag intrauterine contraceptive devices : a multicenter study. *Fertil. Steril.* 1994, 61: 70-77.
- SIVIN I. Dose- and age-dependent ectopic pregnancy risks with intrauterine contraception. *Obstet. Gynecol.*, 1991, 78 : 291-298.
- STURRIDGE F, GUILLEBAUD J. A risk benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Drug Safety* 1996, 15 : 430-440.**
- SULLIVAN JM, LOBO RA. Considerations for contraception in women with cardiovascular disorders. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993, 168 : 2006-2011.
- TOIVONEN J, LUUKKAINEN T, ALLONEN H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years comparative experience of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine devices. *Obstet. Gynecol.* 1991, 77: 261-264.
- TOIVONEN J. Progestin-releasing intrauterine devices. *Current Therapy in Endocrinology Metabol.* 1995, 5 : 253-257.**
- TUOMIVAARA L, KAUPPILA A. Ectopic pregnancy : a case-control study of aetiological risk factors. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1988, 243 : 5-11.
- VIDELA-RIVERO L, ETCHEPAREBORDA JJ, KESSERU E. Early chorionic activity in women bearing inert IUD, copper IUD and levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1987, 36 : 217-226.
- XIAO B, ZENG T, WU S, SUN H, XIAO N. Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on hormonal profile and menstrual pattern after long-term use. *Contraception* 1995, 51: 359-365.
- XIAO B, ZHOU L, ZHANG X, JIA M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1990, 41 : 353

MIRENA* : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

ANNEXE I

PROPOSITIONS DE LA FIRME				
Texte actuel	Texte proposé	Références	Commentaires et avis du CRPV Alsace	
4.2 Posologie et mode d'administration Avant toute mise en place d'un stérilet, un examen gynécologique doit être pratiqué afin d'exclure les contre-indications (cf. chapitres contre-indications et précautions particulières d'emploi). MIRENA doit être inséré dans la cavité utérine où il libère environ 20 µg de levonorgestrel par 24 heures pendant 5 ans. La mise en place peut s'effectuer également aussitôt après les trois mois qui suivent un avortement par curetage.	4.2 Posologie et mode d'administrationde MIRENA..... MIRENA doit être inséré dans la cavité utérine où il reste efficace pendant 5 ans. La mise en place peut s'effectuer également immédiatement après un avortement du premier trimestre.	1	Avis favorable mais ajouter : « ... de MIRENA, stérilet libérant au long cours un progestatif microdosé,... » Avis favorable Relève de l'avis d'un expert gynécologue. Une proposition pourrait être : « de l'insertion après une IVG est possible sans risque dès qu'elle peut être pratiquée dans de bonnes conditions d'asepsie et de technique, en dehors d'une infection génitale » (voir page 4 du rapport).	
4.3 Contre-indications Infections génitales; Suspicion ou diagnostic de néoplasie utérine ou cervicale;	4.3 Contre-indications Infection pelvienne, même basse, en cours (endométrite, salpingite, cervicite, vaginite...); Salpingite récidivante : Antécédent d'avortement septique au cours des 3 derniers mois ; Déficit immunitaire avéré ; Dysplasie cervicale ; Tumeur maligne du col ou du corps utérin;	Rapports de pharmacovigilance	Avis favorable mais écrire : « Infection pelvienne, même basse, en cours ou récente (pelvipéritonite , endométrite, salpingite, cervicite, vaginite) Avis favorable Avis favorable « Patientes immuno-déprimées, et traitement immuno-supprimeur » Avis favorable mais écrire : « Affection maligne du col ou du corps utérin »	

Hémorragies utérines anormales non diagnostiquées ;	Saignement utérin anormal non exploré; Anomalies congénitales ou acquises de l'utérus, y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine ;		Avis favorable
Thrombophlébite évolutive ou thromboembolie.	Hypersensibilité à l'un des composants du dispositif A supprimer		Avis favorable Avis favorable
4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi D'une manière générale, il sera conseillé aux femmes soumises à une contraception hormonale d'arrêter de fumer.	4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi A supprimer Mirena doit être utilisé avec précaution après consultation spécialisée, de même que le retrait du dispositif intra-utérin devrait être envisagé, lorsqu'un des troubles suivants existe ou apparaît pour la première fois : • Migraine d'apparition brutale ou d'intensité inhabituelle, migraine ophtalmique avec perte de vision asymétrique, ou autre symptôme indiquant une ischémie cérébrale transitoire, • Céphalée exceptionnellement sévère, • Ictère, • Augmentation importante de la tension artérielle, • Suspicion ou diagnostic d'une tumeur hormono-dépendante, y compris cancer du sein, • Pathologie artérielle sévère telle qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde. Des études épidémiologiques récentes ont montré qu'il pouvait exister une augmentation légère du risque thrombo-embolique veineux chez des utilisatrices de micro-progestatifs. Cependant ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Néanmoins, en présence de symptômes ou de signes de thrombose, des mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées doivent être immédiatement entreprises. Les symptômes de thrombose artérielle ou veineuse peuvent consister en : douleurs et/ou œdème unilatéral	2,3 et 4	Nous proposons d'ajouter : « Antécédents de grossesse extra-utérine » Avis favorable à cette suppression Avis favorable mais écrire : « Mirena doit être utilisé avec précaution après consultation spécialisée, de même que le retrait du dispositif intra-utérin devra être envisagé, lorsqu'un des troubles suivants existe ou apparaît pour la première fois, en particulier si un tabagisme est associé : (garder ensuite les 6 points cités par la firme) Avis favorable, mais écrire « Des études épidémiologiques récentes ont montré qu'il pouvait exister une augmentation légère et statistiquement non significative du risque thrombo-embolique veineux chez des utilisatrices de micro-progestatifs ».

Puis supprimer le texte proposé par la firme

de jambe ; douleur thoracique sévère et brutale qu'elle irradie ou non vers le bras gauche ; essoufflement brutal ; installation brutale d'une toux ; toute céphalée inhabituelle sévère, prolongée ; perte soudaine partielle ou complète de la vue, diplopie ; troubles du langage ou aphasie ; vertiges, collapsus avec ou sans crise convulsive focalisée ; faiblesse ou engourdissement très marqué d'apparition soudaine intéressant un hémicorps ou une partie du corps, troubles moteurs, abdomen aigu. Les symptômes ou signes indicateurs d'une thrombose rétinienne sont : perte de vision partielle ou complète inexpliquée, apparition d'une exophtalmie ou d'une diplopie, œdème de la pupille ou lésion vasculaire rétinienne. Il n'y a pas de consensus quant au rôle possible des varices ou des phlébites superficielles dans la maladie thrombo-embolique veineuse. 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. Dans ce cas, il faut administrer des antibiotiques à titre préventif lors de l'insertion ou du retrait de Mirena. De faibles doses de levonorgestrel peuvent affecter la tolérance au glucose et il conviendra de surveiller la glycémie des patientes diabétiques. Des saignements irréguliers peuvent masquer certains symptômes et signes de polypes ou de cancer endométrial. Dans ces cas, il y a lieu de mener une démarche diagnostique. Mirena n'est pas la méthode de première intention pour les jeunes femmes nullipares	à partir de « Cependant ces résultats..... maladie thrombo-embolique veineuse ». Avis favorable (à soumettre à un expert gynécologue : voir notre texte) Avis favorable (déplacé de la rubrique interactions) Avis favorable mais écrire : « Des saignements irréguliers peuvent masquer des polypes ou un cancer endométrial » et supprimer la dernière phrase. Relève de l'avis d'un expert gynécologue
Voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Tout saignement intercurrent peut masquer les symptômes et les signes d'un cancer de l'endomètre.	Cette mention relève de l'avis d'un expert gynécologue
Avant la mise en place de MIRENA, la patiente doit être informée de son efficacité, ainsi que des risques et des effets indésirables encourus. Un examen gynécologique, comprenant une palpation des seins, et un examen permettant d'exclure une grossesse, seront effectués. Toutes les éventualités d'infections du col et de MST seront écartées. La position de l'utérus et la taille de la cavité utérine devront être déterminées. Il conviendra de respecter scrupuleusement les instructions de mise en place avec un ré-examen de la patiente 3 mois après l'insertion, puis un an après ou en cas	6 Insertion et retrait Avant l'insertion, la patiente doit être informée de l'efficacité, des risques et des effets indésirables de Mirena. Un examen clinique comportant un examen pelvien, un examen des seins et un frottis cervical doit être réalisé. Toute éventualité de grossesse ou de M.S.T. (maladie sexuellement transmissible) doit être écartée, et les infections génitales doivent avoir été traitées avec succès. La position de l'utérus et la taille de la cavité utérine doivent être déterminées. La mise en place de Mirena dans le fond utérin est particulièrement importante, en vue d'obtenir une imprégnation homogène de 7

de problèmes:	l'encombrement par le progestatif, de prévenir une expulsion et d'optimiser l'efficacité. C'est pourquoi, les instructions pour l'insertion doivent être soigneusement suivies. La patiente sera réexaminée 4 à 12 semaines après l'insertion, ensuite une fois par an, ou plus fréquemment si nécessaire. Mirena doit être inséré durant la semaine qui suit le début des règles. Mirena peut être remplacé par un nouveau D.I.U. à tout moment du cycle. Il peut également être mis en place immédiatement après un avortement du premier trimestre. Après un accouchement, il faut attendre 6 semaines avant l'insertion. Mirena n'est pas indiqué pour une contraception post-coïtale. Le retrait de Mirena s'effectue en tirant doucement sur les fils à l'aide d'une pince. Si les fils ne sont pas visibles, et que le D.I.U. se trouve dans la cavité utérine, il peut être retiré avec un tenaculum étroit. Ceci peut exiger une dilatation du col. Il faut retirer Mirena après 5 ans. Si la patiente souhaite continuer à utiliser cette méthode, un nouveau D.I.U. peut être inséré lors de la même consultation. <i>Si la femme ne désire pas de grossesse, le D.I.U. doit être retiré pendant les règles, pour autant qu'il persiste un cycle menstruel. Si le D.I.U. 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 D.I.U. immédiatement après le retrait.</i> <i>L'insertion et le retrait peuvent provoquer quelques douleurs et des saignements. Une syncope (réaction vasovagale) ou une crise convulsive chez les épileptiques a pu être parfois observée.</i>	Relève de l'avis d'un expert gynécologue Avis favorable Relève de l'avis d'un expert gynécologue Avis favorable mais écrire « peuvent provoquer des douleurs..... »
Il convient d'envisager l'éventualité d'une grossesse si une absence de règles est observée au cours des 6 semaines suivant le début des règles précédentes et l'éventualité d'un rejet devra être écarté. Un nouveau test de grossesse n'est pas nécessaire chez les femmes souffrant d'aménorrhée à moins que d'autres symptômes l'imposent.	8 Oligo/Aménorrhée Des oligoménorrhées ou des aménorrhées apparaissent progressivement chez environ 20% des utilisatrices. Il convient d'envisager l'éventualité d'une grossesse si une absence de règles est observée au cours des 6 semaines suivant le début des règles précédentes et l'éventualité d'un rejet devra être écarté. Un nouveau test de grossesse n'est pas nécessaire chez les femmes présentant une aménorrhée à moins que d'autres signes de grossesse soient présents.	Avis favorable mais écrire : « Des oligoménorrhées..... peuvent apparaître »

Il sera tenu compte de la possibilité de survenue d'une grossesse extra-utérine lors de l'apparition de douleurs abdominales basses particulièrement si elles peuvent être reliées à une absence de règles ou si une femme présentant des aménorrhées se met à saigner. Les femmes ayant des antécédents de grossesse extra-utérine sont plus exposées à un tel risque si elles utilisent un DIU, quel qu'il soit. Ce risque est plus faible avec un DIU au levonorgestrel qu'avec les DIU au cuivre.	Grossesse extra utérine Les patientes ayant des antécédents de grossesse extra-utérine, de chirurgie tubaire ou d'infection pelvienne, ont un risque plus élevé de G.E.U. (grossesse extra-utérine) Il faut envisager l'éventualité d'une G.E.U. en présence d'une douleur abdominale basse et plus particulièrement lorsqu'elle est associée à une absence de règles, ou si une patiente aménorrhéique commence à saigner. Le taux de G.E.U. chez les utilisatrices de Mirena est plus faible que celui chez les femmes utilisant un DIU au cuivre.	Relève de l'avis d'un expert gynécologue Avis défavorable
	Disparition des fils Si les fils de retrait ne sont pas visibles au niveau du col pendant les examens de suivi, il faut exclure une grossesse. Il est possible que les fils soient remontés dans l'utérus ou le canal cervical et ils peuvent réapparaître lors des règles suivantes. Si une grossesse a été exclue, on peut généralement localiser les fils en examinant doucement à l'aide d'un instrument approprié. Si les fils sont introuvables, il se peut que le D.I.U. ait été expulsé. On peut recourir à l'échographie pour préciser la position exacte du D.I.U.. Si l'échographie ne peut être faite ou ne donne pas de résultat, on peut localiser Mirena par un examen radiologique.	Relève de l'avis d'un expert gynécologue
Des kystes de l'ovaire, de nature non organique, ont été observés chez 10 à 12% des femmes, ce qui est également habituel lors de contraception à base uniquement de progestatifs. Dans la majorité des cas les follicules ayant augmenté de volume disparaissent spontanément au cours des 2 ou 3 mois suivant l'observation. Si tel n'était pas le cas, il est vivement conseillé de poursuivre une surveillance par échographie et d'envisager des mesures d'ordre diagnostique ou thérapeutique.	Kyste ovarien Puisque l'effet contraceptif de Mirena est principalement dû à son effet local, la plupart des utilisatrices de Mirena conservent des cycles ovulatoires. L'atrésie du follicule est quelque fois retardée et la folliculogénèse peut se poursuivre. Ces follicules augmentés de taille ne peuvent être distingués cliniquement des kystes ovariens. De tels follicules ont été diagnostiqués chez environ 12% des utilisatrices. La plupart de ces follicules sont asymptomatiques bien que certains puissent s'accompagner de douleurs pelviennes ou de dyspareunie. Dans la plupart des cas, ces follicules augmentés de volume disparaissent spontanément en 2 à 3 mois. Si ce n'est pas le cas, une surveillance échographique continue et d'autres mesures thérapeutiques ou diagnostiques sont recommandées. Une intervention chirurgicale est rarement nécessaire.	Avis favorable mais écrire : « Kyste fonctionnel ovarien » Avis favorable pour le texte de « Puisque..... kystes ovariens » puis continuer selon : « La plupart de ces follicules sont asymptomatiques. Dans la majorité des cas, les follicules ayant augmenté de volume disparaissent spontanément au cours des 2 ou 3 mois suivant l'observation. Si ce n'est pas le cas, des mesures diagnostiques (dont une surveillance échographique) sont recommandées. Avis défavorable

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être altérée par des produits qui sont des inducteurs enzymatiques hépatiques tels que anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone), barbituriques, griséofulvine, rifabutine, rifampicine. De faibles doses de levonorgestrel peuvent affecter la tolérance au glucose et il conviendra de surveiller la glycémie des patientes diabétiques.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Voir mises en garde et précautions d'emploi	Relève de l'avis du groupe de travail Interaction
4.6 Grossesse et allaitement Grossesse En cas de grossesse accidentelle chez des patientes porteuses d'un DIU au levonorgestrel, il conviendra de retirer le DIU et d'envisager l'interruption de la grossesse. Si de telles mesures ne sont pas possibles, il conviendra d'informer la patiente sur le risque accru d'un avortement spontané ou d'un accouchement prématuré qui sont observés avec les DIU au cuivre et en plastique. En outre, de telles grossesses devront faire l'objet d'une très grande surveillance.	4.6 Grossesse et allaitement Grossesse Mirena ne doit pas être inséré en cas de grossesse avérée ou suspectée. En cas de grossesse accidentelle sous Mirena, une grossesse ectopique doit être exclue. En cas de grossesse, le retrait du D.I.U. est recommandé puisque tout contraceptif intra-utérin laissé en place peut augmenter le risque d'avortement ou d'accouchement prématuré. Le retrait de Mirena ou l'exploration de l'utérus peuvent provoquer un avortement spontané. Si le D.I.U. ne peut être retiré, l'interruption de la grossesse doit être envisagée. Si la patiente souhaite poursuivre sa grossesse et que le D.I.U. ne puisse être retiré, elle devra être informée des risques et des conséquences possibles de prématurité pour l'enfant. Le déroulement d'une telle grossesse doit faire l'objet d'une très grande surveillance. La patiente doit contacter son médecin si des symptômes suggérant une complication de la grossesse apparaissent, par ex. des crampes abdominales douloureuses avec de la fièvre.	Avis favorable Relève de l'avis de l'expert gynécobstétricien
Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs nettement moins voire pas du tout androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité).	L'administration d'hormone par voie intra-utérine ne permet pas d'exclure totalement tout effet tératogène (plus particulièrement une virilisation). Les données concernant l'évolution d'une grossesse sous Mirena sont limitées étant donnée la forte efficacité contraceptive de cette méthode. Néanmoins, il convient d'informer la patiente, qu'à ce jour, aucune anomalie congénitale n'a été mise en évidence dans le cas de grossesses ayant été menées à terme sous Mirena.	Relève de l'avis du groupe de travail grossesse

Allaitement La dose quotidienne et les concentrations plasmatiques en levonorgestrel sont plus faibles qu'avec toute autre méthode contraceptive hormonale. Les concentrations en levonorgestrel ont été déterminées dans le lait maternel. En raison d'une expérience restreinte, il convient de déconseiller le port d'un DIU au levonorgestrel comme méthode contraceptive de première intention au cours de l'allaitement	Allaitement Avec Mirena, les concentrations plasmatiques en levonorgestrel sont plus faibles qu'avec toute autre méthode contraceptive hormonale. Chez les femmes allaitantes utilisant Mirena de faibles quantités de levonorgestrel ont été mises en évidence dans le lait maternel. Bien que la contraception hormonale ne soit pas recommandée en première intention lors de l'allaitement, il ne semble pas exister d'effets délétères sur la croissance et le développement de l'enfant lorsqu'une contraception par progestatif seul est utilisée 6 semaines après l'accouchement. Les progestatifs, utilisés seuls, ne paraissent pas modifier la quantité ou la qualité du lait maternel.	12 et 13 Relève de l'avis du groupe de travail grossesse
4.8 Effets indésirables Des effets secondaires sont habituels au cours des premiers mois suivant la mise en place de MIRENA et disparaissent au cours d'un port prolongé. Les symptômes suivants ont été rapportés en réponse à une question non spécifique, 3 mois à 5 ans après la mise en place : Les effets secondaires rapportés avec une fréquence supérieure à 1 % ont été les suivants : problèmes menstruels, douleurs abdominales, acné ou autres problèmes cutanés, douleurs dorsales, mastodynies, céphalées, écoulement vaginal, dépression, nausées, oedème. En outre, des effets secondaires subjectifs connus pour survenir lors de l'utilisation de contraceptifs oraux peuvent être décrits mais avec une incidence inférieure à 1 %.	4.8 Effets indésirables Des effets indésirables sont plus fréquents au cours des premiers mois suivant la mise en place de MIRENA et disparaissent au cours d'un port prolongé. Les troubles menstruels sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Il peut s'agir de spottings, règles prolongées ou raccourcies, saignements irréguliers, oligoménorrhée, aménorrhée, douleurs dorsales et dysménorrhée. Le nombre moyen de jours de spotting diminue progressivement de 9 à 4 jours, au cours des 6 premiers mois d'utilisation. Le pourcentage de femmes ayant des saignements prolongés (plus de 8 jours) diminue de 20 à 3% durant les 3 premiers mois. Lors des essais cliniques, au cours de la première année d'utilisation 17% des femmes ont présenté une aménorrhée d'au moins trois mois. Les effets secondaires suivants ont été rapportés par ordre de fréquence : céphalées, douleurs abdominales basses, douleurs dorsales, troubles cutanés, écoulement vaginal, douleurs mammaires et autres symptômes de l'humeur, vaginite, dépression et autres modifications de l'humeur, nausée et oedème. Des prises de poids, perte de cheveux, séborrhée du cuir chevelu, hirsutisme et des phénomènes allergiques ont été rapportés à titre anecdotique. En cas d'échec contraceptif, la grossesse peut être ectopique. Des infections pelviennes peuvent survenir mais leur incidence est faible.	Avis favorable Les troubles menstruels sont les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Il peut s'agir de spottings, règles prolongées ou raccourcies, saignement irréguliers, oligoménorrhée, aménorrhée. Les saignements prolongés et les spottings diminuent en terme de fréquence au cours des premiers mois d'exposition.
En outre, des effets secondaires subjectifs connus pour survenir lors de l'utilisation de contraceptifs oraux peuvent être décrits mais avec une incidence inférieure à 1 %.	1 rapport de pharmacovigilance	Conserver la rédaction initiale (colonne de gauche) en écrivant : « Des effets indésirables connus pour survenir lors de l'utilisation de contraceptifs oraux peuvent être décrits tels que tension mammaire, autre symptomatologie mammaire bénigne, modifications de l'humeur » Avis favorable mais écrire « Grossesse ectopique » Avis favorable

	Une partie ou le dispositif tout entier peut perforer la paroi utérine. Des kystes fonctionnels ovariens peuvent apparaître et ont été diagnostiqués chez 12 % des femmes sous Mirena.	Avis favorable mais écrire : « Des kystes fonctionnels ovariens peuvent apparaître ». Ajouter : « Expulsion partielle ou complète »
5. PHARMACODYNAMIE Le mécanisme d'action de MIRENA est différent de celui des DIU classiques au cuivre, il repose principalement sur les modifications suivantes : - épaissement du mucus cervical, formant une barrière au passage du sperme, - blocage de l'ovulation chez certaines femmes, - effets locaux du DIU dans 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.	Le mécanisme d'action de MIRENA est différent de celui des DIU. classiques au cuivre, il repose principalement sur les effets suivants : - Le taux élevé de levonorgestrel dans l'endomètre y inhibe la synthèse des récepteurs estrogéniques. L'endomètre est ainsi rendu insensible à l'estradiol circulant, ce qui se traduit par un puissant effet antiprolifératif. - L'épaississement de la glaire cervicale prévient le passage cervical des spermatozoïdes. - La modification du milieu utérin et tubaire inhibe la mobilité et les capacités fonctionnelles des spermatozoïdes empêchant ainsi la fécondation. - L'ovulation est inhibée chez quelques femmes. Les études portant sur l'efficacité clinique ont été essentiellement conduites en comparant MIRENA à divers DIU au cuivre. A l'heure actuelle, ces études correspondant à 10000 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%	14, 15 et 16 Avis défavorable Avis favorable
	L'utilisation de Mirena ne modifie pas la fertilité future. Environ 80% des femmes, désirant une grossesse, ont conçu dans les 12 mois suivant le retrait du dispositif 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. La modification du schéma de saignement menstruel est due à l'action du levonorgestrel sur l'endomètre et ne reflète pas l'activité ovarienne. En effet il n'existe pas de relations entre le schéma de saignement et les marqueurs de l'activité ovarienne (développement folliculaire, ovulation ou synthèse d'estradiol et de progestérone). MIRENA atténue les dysménorrhées de façon identique aux contraceptifs oraux. La fonction ovarienne est normale et l'estradiolémie est maintenue même chez les utilisatrices de Mirena qui sont en aménorrhée.	7 et 14 Avis favorable mais ne conserver que la première phrase. Avis défavorable Avis favorable mais supprimer la dernière phrase

	La progestérone peut entraîner une réduction du volume des règles. Au bout de trois mois d'utilisation, le saignement menstruel est réduit de 88% chez les femmes ayant des ménorragies. MIRENA atténue les dysménorrhées, de façon identique aux contraceptifs oraux.	
--	--	--

MIRENA* : NOTICE
ANNEXE II

Texte actuel	Texte proposé	Commentaires du CRPV
	Qu'est-ce que Mirena ? Mirena est un dispositif intra-utérin en forme de T qui après son insertion, libère une hormone le levonorgestrel, dans l'utérus. La tige verticale du T comporte un cylindre qui contient l'hormone, deux fils de retrait sont fixés sur la boucle qui se trouve à la partie inférieure de cette tige. Comment Mirena agit-il ? Le système délivre une hormone, le levonorgestrel, dans l'utérus de manière constante en quantités très faibles (20 microgrammes par 24 heures). Mirena épaissit le mucus du canal cervical (orifice qui mène à l'utérus), si bien que le sperme ne peut pas pénétrer dans l'utérus pour féconder l'ovule. Mirena affecte aussi les mouvements des spermatozoïdes dans l'utérus, ce qui empêche la fécondation. De plus, Mirena modifie le développement mensuel de la muqueuse de l'utérus, celle-ci n'est pas suffisamment épaisse pour qu'une grossesse soit possible.	Avis favorable Le système délivre une hormone, le levonorgestrel, dans l'utérus en quantités très faibles Mirena épaissit le mucus du canal cervical (orifice qui mène à l'utérus), si bien que le sperme pénètre difficilement dans l'utérus pour féconder l'ovule. De plus, Mirena modifie le développement mensuel de la muqueuse de l'utérus, celle-ci n'est pas suffisamment épaisse pour qu'une grossesse soit possible.
Dans quel(s) cas ne pas utiliser ce médicament Grossesse établie ou suspectée, Infection génitale,	<i>Dans quel(s) cas ne pas utiliser ce médicament ?</i> Grossesse établie ou suspectée Infection gynécologique en cours (salpingite, endométrite, cervicite, vaginite...) Salpingite récidivante Avortement avec infection au cours des 3 derniers mois Dysplasie du col Cancer de l'utérus ou du col connu ou suspecté	Avis favorable Infection gynécologique ou pelvienne en cours ou récente (pelvipéritonite, salpingite, endométrite, cervicite, vaginite) Avis favorable Avis favorable Avis favorable
Tumeur de l'utérus ou du col confirmée ou suspectée,		
Hémorragies utérines en l'absence de diagnostic, malformation utérine congénitale ou acquise,	Saignements gynécologiques inexplicables Malformation utérine congénitale ou acquise y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine	Avis favorable
Troubles hépatiques graves,	Maladie hépatique grave en cours ou tumeur du foie	

Thrombophlébite active ou maladie thromboembolique	Allergie à l'un des constituants de Mirena	Avis favorable
	Mises en garde spéciales Mirena ne doit généralement pas être utilisé chez la femme qui n'a jamais été enceinte, sauf avis contraire de votre médecin.	Avis favorable
	<u>Infections :</u> Le risque d'infections gynécologiques est augmenté au moment de l'insertion de Mirena, cependant le tube inserteur a été conçu pour réduire ce risque. Les infections gynécologiques chez les utilisatrices de dispositif intra-utérin sont souvent liées à des maladies sexuellement transmissibles. Le risque infectieux est augmenté si la femme ou son partenaire a de multiples partenaires sexuels. Ces infections peuvent réduire la fertilité et augmenter le risque de grossesses extra-utérines, elles doivent être traitées rapidement et Mirena doit être retiré en cas d'infections pelviennes récurrentes ou si une infection aiguë ne répond pas au traitement en quelques jours. Consultez un médecin sans attendre si vous avez des douleurs persistantes dans le bas ventre, de la fièvre, des rapports sexuels douloureux ou des saignements anormaux. <u>Expulsion :</u> Les contractions utérines pendant les règles peuvent, quelquefois, déplacer ou expulser le dispositif intra-utérin. Cela peut se manifester par des douleurs, des saignements anormaux et/ou l'absence de fils dans le vagin. De manière générale nous vous recommandons de vérifier, régulièrement, avec vos doigts la présence des fils au fond du vagin. Si le dispositif n'est plus correctement placé, il perd de son efficacité, vous devez donc éviter les rapports sexuels ou utiliser une autre méthode contraceptive et consultez votre médecin.	Avis favorable Avis favorable

Voir précautions d'emploi ci-après

	<u>Perforation :</u> Dans de très rares cas, le plus souvent au cours de l'insertion, Mirena peut perforer la paroi de l'utérus. Dans ce cas il doit être retiré dès que possible. • <u>Grossesse ectopique (grossesse extra-utérine) :</u> Il y a très peu de risque de grossesse sous Mirena. Dans un tel cas il peut s'agir d'une grossesse extra-utérine c'est à dire que le fœtus se trouve en dehors de l'utérus. Une grossesse extra-utérine est un problème sérieux et demande une intervention médicale immédiate. Consultez votre médecin rapidement en cas d'apparition brutale de l'un des signes suivants : - Alors que vous n'aviez plus vos règles, brutalement sont apparus des saignements et / ou des douleurs persistants, - vous avez des douleurs indéfinissables et/ou très importantes dans le bas ventre, - vous présentez les signes habituels de grossesse et vous avez en même temps des saignements et des malaises. <u>Absence de règles</u> Après quelques mois d'utilisation de Mirena, vos règles peuvent diminuer voir disparaître, l'absence de règles ne signifie pas en général que vous êtes enceinte. Néanmoins, après 6 semaines d'absence complète de saignements, il faut consulter votre médecin afin d'exclure une grossesse (examen gynécologique et test de grossesse). Si le test est négatif et que vous ne présentez aucun signe de grossesse (nausées, fatigue, seins sensibles...) il n'est pas nécessaire de renouveler le test de grossesse quand l'absence complète de saignements persiste. <u>Kystes de l'ovaire</u> Chez 10 à 12 % des femmes des kystes de l'ovaire peuvent apparaître. La plupart de ces kystes ne s'accompagnent d'aucun signe, néanmoins certains peuvent s'accompagner de douleurs dans le bas ventre ou de rapports sexuels douloureux. Ces kystes disparaissent généralement spontanément, mais ils peuvent dans certains cas exiger une surveillance médicale.
	Avis favorable
	Avis favorable
	Avis favorable
	Des kystes de l'ovaire peuvent apparaître
	Avis favorable

Précautions d'emploi Administration intra-utérine. D'une manière générale, il est conseillé aux femmes soumises à une contraception hormonale d'arrêter de fumer.	Précautions d'emploi A supprimer	Avis favorable
Avant la mise en place de MIRENA, un examen gynécologique comprenant une palpation des seins et un examen permettant d'exclure une grossesse seront effectués.	Un examen gynécologique doit être réalisé afin de préciser la taille et la position de l'utérus, avant l'insertion de Mirena. Cet examen peut également comprendre un frottis et la recherche d'une infection gynécologique.	Avis favorable
En cas de douleurs abdominales basses consulter votre médecin et plus particulièrement si vous constatez une absence de survenue des règles. Le dispositif intra-utérin au levonorgestrel est inséré dans la cavité utérine au cours des sept jours qui suivent le début des menstruations. Le dispositif intra-utérin au levonorgestrel peut être remplacé par un nouveau dispositif intra-utérin au levonorgestrel à un quelconque moment du cycle.		
	Dans le cas où vous présentez l'un des symptômes suivants avant l'insertion de Mirena, l'insertion ne pourra être envisagée qu'avec précaution et après l'avis d'un médecin spécialisé. De même, Mirena étant inséré, si l'un de ces symptômes survenait ou s'aggravait le retrait de votre Mirena devra être envisagé : - Migraines importantes ou inhabituelles ou perte asymétrique de la vue. - Maux de tête exceptionnellement intenses. - Jaunisse. - Augmentation importante de la tension artérielle. - Cancer hormono-dépendant connu ou suspecté, dont le cancer du sein. - Maladies graves artérielles (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) ou veineuses (phlébite, embolie pulmonaire).	Avis favorable
	Mirena doit être utilisé avec précautions chez les femmes porteuses d'une anomalie cardiaque congénitale ou d'une valvulopathie qui sont, de ce fait, exposées à un risque d'endocardite. Un traitement antibiotique préventif doit être administré à ces patientes lors de l'insertion et du retrait de Mirena.	Avis favorable

	Chez les femmes diabétiques il est important de vérifier l'absence d'infection gynécologique avant l'insertion et en cours d'utilisation.	Avis favorable
Grossesse	Grossesse Les grossesses accidentelles sous Mirena sont très rares car l'efficacité contraceptive est identique à celle de la pilule.	Avis favorable, supprimer « car » en mettant..... « très rares : l'efficacité..... »
En cas de grossesse survenant avec le stérilet au levonorgestrel en place, ce dernier doit être enlevé et la possibilité de mettre un terme à la grossesse doit être envisagée.	En cas de grossesse, Mirena doit être retiré le plus tôt possible en raison du risque d'avortement spontané et d'infection	Avis favorable
Si cela n'est pas possible les risques d'avortement spontané et/ou d'accouchement prématuré sont accrus. Ceci a été observé lors de l'utilisation de stérilets en plastiques et au cuivre. De plus, de telles grossesses doivent être suivies de près	La possibilité de mettre un terme à la grossesse doit être envisagée. Si Mirena ne peut être retiré et si la grossesse est poursuivie elle devra faire l'objet d'une surveillance attentive. En effet, il existe alors un risque accru d'accouchement prématuré avec d'éventuelles conséquences sérieuses pour l'enfant.	Relève de l'avis du groupe de travail grossesse
	Mirena libère directement une hormone, le levonorgestrel, dans l'utérus. Cela signifie que le fœtus est exposé localement à une concentration relativement élevée d'hormone. Comme il est très rare qu'une grossesse survienne chez les femmes qui utilisent Mirena à l'heure actuelle, l'effet produit par une telle quantité d'hormone sur le fœtus n'est pas connu. Toutefois, au vu des données recueillies à ce jour, rien n'indique l'existence d'anomalies congénitales dans le cas où la grossesse a été poursuivie jusqu'à terme sous Mirena.	Relève de l'avis du groupe de travail grossesse
Allaitement En raison de l'expérience limitée, le stérilet au levonorgestrel n'est pas recommandé comme méthode de contraception de premier choix pendant l'allaitement.	Allaitement La contraception hormonale n'est, en général, pas recommandée en première intention chez la femme qui allaite. Avec Mirena, la dose journalière et les concentrations plasmatiques en levonorgestrel (progestatif) sont plus faibles qu'avec toute autre méthode de contraception hormonale. Le levonorgestrel a été retrouvé en faible quantité dans le lait maternel. Six semaines après l'accouchement, l'emploi d'une contraception progestative ne semble avoir aucun effet néfaste sur la croissance et le développement du nourrisson. Les progestatifs utilisés sans œstrogènes ne paraissent pas modifier la quantité et la qualité du lait.	Relève de l'avis du groupe de travail grossesse

	COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT ? Posologie Mirena est un DIU hormonal qui libère directement dans l'utérus un progestatif, à raison de 20µg/24h pendant 5 ans.	Mirena est un DIU hormonal qui libère directement dans l'utérus un progestatif, le lévonorgestrel pendant 5 ans.
	Mode et voie d'utilisation Voie intra-utérine	Avis favorable
	Quand insérer Mirena ? Mirena doit être inséré au cours de la semaine suivant l'apparition de vos règles. Ce dispositif intra-utérin peut aussi être inséré immédiatement après un avortement médicamenteux s'il n'y a pas d'infection génitale et 3 mois après un avortement par curetage. Après un accouchement, il faut attendre 6 semaines avant d'insérer Mirena. Après 5 ans, Mirena peut être remplacé à tout moment de votre cycle.	Relève de l'avis d'un expert gynécologue
	Comment Mirena est-il inséré ? Après un examen gynécologique et la pose d'un spéculum, le col de l'utérus est désinfecté avec une solution antiseptique. Mirena est alors inséré dans l'utérus grâce à un tube en plastique fin, souple et stérile. Dans la plupart des cas l'insertion est indolore. Un léger malaise après l'insertion est possible, votre médecin vous proposera de vous reposer.	Avis favorable
	Quand devez-vous consulter votre médecin ? La surveillance comprend un examen de contrôle 4 à 12 semaines après l'insertion de Mirena, et ensuite régulièrement, au moins une fois par an. Vous devez, en outre, consulter votre médecin dans les situations suivantes : - Vous ne percevez plus les fils ou vous percevez la partie inférieure du dispositif dans le vagin. - Vous pensez être éventuellement enceinte. - Vous avez des douleurs abdominales persistantes, de la fièvre, ou des pertes vaginales inhabituelles. - Vous/votre partenaire, ressentez une douleur ou une gêne lors des rapports sexuels. - Vos règles se sont modifiées de manière brutale (par exemple, vos saignements deviennent très abondants ou vous avez des saignements persistants et des douleurs alors que vous ne saigniez presque plus ou plus du tout).	Avis favorable

- Vous avez d'autres troubles tels que des migraines importantes ou inhabituelles, des maux de têtes intenses et récurrents, des troubles visuels soudains, une jaunisse ou une augmentation de votre tension artérielle.	Effets non souhaités et gênants Des effets secondaires subjectifs sont plus susceptibles de se manifester pendant les premiers mois suivant l'insertion et disparaissent lors d'une utilisation prolongée. Trois mois et cinq ans après insertion, les effets secondaires rapportés étaient les suivants : troubles menstruels, douleurs abdominales basses, acné ou autres problèmes cutanés, maux de dos, douleurs mammaires, maux de tête, écoulements vaginaux, dépression, nausées, oedèmes, autres. De plus, l'incidence des effets secondaires subjectifs connus pour les contraceptifs oraux est inférieure à 1%. En moyenne, les modifications de poids et de la pression artérielle sont similaires à celles observées chez les patientes utilisant des stérilets au cuivre. Vous êtes expressément invitée à consulter votre médecin ou votre pharmacien au cas où un effet indésirable non mentionné ci-dessus se produisait.	Effets non souhaités et gênants Ces effets indésirables sont plus fréquents pendant les mois qui suivent l'insertion et disparaissent lors d'une utilisation prolongée. Il est parfaitement normal que vous observiez une modification de vos règles lors de l'utilisation de Mirena. Il peut s'agir de l'apparition de spotting ou d'allongement ou/et de raccourcissement de la durée de vos règles ou de périodes prolongées sans saignements. Les effets secondaires suivants ont été rapportés, par ordre de fréquence : maux de tête, douleurs dans le bas ventre, mal au dos, problèmes cutanés, pertes vaginales, sensibilité mammaire, dépression ou autres troubles de l'humeur, nausée et oedèmes. Exceptionnellement une prise de poids, la perte de cheveux ou des cheveux gras, une augmentation de la pilosité, une urticaire ont été rapportées. Pendant combien de temps puis-je utiliser Mirena ? Mirena est efficace pendant 5 ans. Passé ce délai, il faut le retirer. Si vous le souhaitez, le médecin peut insérer un nouveau Mirena immédiatement après le retrait de l'ancien. Mirena peut-il affecter mes règles ? <i>Globalement, vous constaterez probablement une diminution progressive du nombre de jours de saignement et de la quantité de sang perdue chaque mois. Chez certaines femmes les règles finissent par s'arrêter complètement.</i>
	Avis favorable Il est normal que vous observiez une modification de vos règles lors de l'utilisation de Mirena. Il peut s'agir d'allongement ou/et de raccourcissement de la durée de vos règles ou de saignements prolongés sans saignements. Les effets indésirables suivants ont été rapportés par ordre de fréquence : maux de tête, douleurs dans le bas ventre, mal au dos, problèmes cutanés, pertes vaginales, sensibilité mammaire, dépression, nausées et oedèmes.	Avis favorable Avis favorable

	Pendant les 3-6 mois suivant l'insertion de Mirena, de nombreuses femmes présentent souvent des spotting ou de légers saignements en dehors des règles. Chez certaines femmes, les saignements peuvent être intenses ou prolongés pendant ces premiers mois. <i>Après le retrait de Mirena, les règles redeviennent normales.</i>	
	Est-il normal de ne plus avoir de règles ? <i>Cela n'est pas anormal quand vous utilisez Mirena. Si vos règles s'arrêtent pendant l'utilisation du Mirena, c'est en raison de l'effet de l'hormone sur la muqueuse utérine. L'épaississement mensuel de cette muqueuse ne se produit plus. Il n'y a donc pas de muqueuse à éliminer sous forme de règles. Cela ne signifie pas en général que vous avez atteint la ménopause ou que vous êtes enceinte.</i> Puis-je utiliser des tampons ? <i>Il est recommandé d'utiliser des serviettes périodiques. Si vous utilisez des tampons, il faut les changer avec soin, en veillant à ne pas tirer sur les fils de Mirena.</i> Que faire si je souhaite une grossesse ? <i>Votre médecin peut facilement retirer Mirena à tout moment, le retrait est généralement indolore. Après le retrait de Mirena, la fertilité redevient normale et une grossesse est possible.</i>	Avis favorable Avis favorable Avis favorable