

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

**Pr MIRENA<sup>®</sup>**

Système intra-utérin contenant 52 mg de lévonorgestrel  
et libérant jusqu'à 20 mcg de lévonorgestrel par jour

Progestatif

Bayer Inc.  
2920 Matheson Blvd East  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5R6  
[www.bayer.ca](http://www.bayer.ca)

Date de l'autorisation initiale :  
24 NOV. 2000

Date de révision :  
16 FÉV. 2024

Numéro de contrôle : 273103

© 2024, Bayer Inc.  
® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

|  |         |
|--|---------|
| 1 INDICATIONS  | 2024-02 |
| 1 INDICATIONS, 1.2 Gériatrie   | 2024-02 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS   | 2024-02 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 2024-02 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration                                  | 2024-02 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose oubliée                                    | 2024-02 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire                          | 2024-02 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire            | 2024-02 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive                                | 2024-02 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées                             | 2024-02 |

## **TABLE DES MATIÈRES**

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Table des matières</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> ..... | <b>4</b>  |
| <b>1 INDICATIONS</b> .....   | <b>4</b>  |
| 1.1 Pédiatrie.....   | 4         |
| 1.2 Gériatrie .....  | 4         |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....       | <b>5</b>  |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....                                     | <b>5</b>  |
| 4.1 Considérations posologiques.....   | 5         |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....                      | 5         |
| 4.3 Reconstitution.....  | 5         |
| 4.4 Administration .....   | 5         |
| 4.5 Dose oubliée .....   | 15        |
| <b>5 SURDOSAGE</b> .....   | <b>16</b> |
| <b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> ..... | <b>16</b> |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....                                   | <b>17</b> |
| 7.1 Populations particulières .....  | 25        |
| 7.1.1 Femmes enceintes/grossesse intra-utérine .....                           | 25        |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent .....   | 26        |
| 7.1.3 Enfants et adolescents.....  | 26        |

|  |           |
|--|-----------|
| 7.1.4 Personnes âgées .....  | 26        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>   | <b>26</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables .....   | 26        |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....   | 26        |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....   | 28        |
| 8.4 Résultats anormaux et examens de laboratoire : données hématologiques, données<br>biochimiques et autres données quantitatives ..... | 28        |
| 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....  | 28        |
| <b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>  | <b>29</b> |
| 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....  | 29        |
| 9.3 Interactions médicament-comportement .....   | 29        |
| 9.4 Interactions médicament-médicament .....   | 29        |
| 9.5 Interactions médicament-aliment .....  | 30        |
| 9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....  | 30        |
| 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire .....   | 30        |
| <b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>   | <b>30</b> |
| 10.1 Mode d'action .....   | 30        |
| 10.2 Pharmacodynamie .....   | 31        |
| 10.3 Pharmacocinétique .....   | 34        |
| <b>11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>   | <b>36</b> |
| <b>12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>  | <b>36</b> |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>  | <b>37</b> |
| <b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>   | <b>37</b> |
| <b>14 ÉTUDES CLINIQUES .....</b>   | <b>37</b> |
| 14.1 Études cliniques par indication .....   | 37        |
| 14.2 Résultats des études .....  | 39        |
| <b>15 MICROBIOLOGIE .....</b>  | <b>40</b> |
| <b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>   | <b>40</b> |
| <b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S .....</b>   | <b>44</b> |

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

MIRENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel) est indiqué pour :

- la contraception pendant au maximum 8 ans
- le traitement de la ménorragie idiopathique mise en évidence par un examen diagnostique convenable, pendant un maximum de 5 ans, chez les femmes qui acceptent l'effet contraceptif de MIRENA.

#### 1.1 Pédiatrie

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** Faute de données, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

#### 1.2 Gériatrie

**Personnes âgées :** MIRENA n'a pas été étudié chez les femmes de plus de 65 ans. Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

MIRENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- grossesse confirmée ou soupçonnée
- syndrome inflammatoire pelvien actuel ou récurrent
- infection des voies génitales basses
- endométrite du postpartum
- hémorragie utérine anormale de cause inconnue
- anomalies utérines, dont fibromes qui déforment la cavité utérine
- tumeur maligne de l'utérus ou du col de l'utérus
- néoplasie progestodépendante, dont cancer du sein, confirmée ou soupçonnée
- cervicite
- dysplasie du col de l'utérus
- maladie ou insuffisance hépatique évolutive
- tumeurs hépatiques bénignes ou malignes
- avortement septique au cours des trois derniers mois
- hypersensibilité au lévonorgestrel ou à l'un des ingrédients de MIRENA ou de ses composants; une liste complète figure à la rubrique [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la présente monographie de produit
- endocardite bactérienne
- déficit immunitaire établi
- hémopathies malignes aiguës ou leucémies
- maladie trophoblastique récente en présence de taux d'hCG élevés
- port d'un dispositif intra-utérin (DIU)
- troubles associés à une augmentation de la susceptibilité aux infections pelviennes.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- Les contraceptifs hormonaux **NE CONFÈRENT AUCUNE PROTECTION** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/sida. Pour la protection contre les ITS, on recommande l'utilisation de condoms en latex ou en polyuréthane **EN PLUS DE MIRENA**.
- La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Il faut conseiller aux femmes de ne pas fumer (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)).
- Les dispositifs contraceptifs intra-utérins, dont MIRENA, peuvent causer une perforation utérine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Perforation utérine](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

Sans objet

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

##### Contraception

Une fois inséré dans la cavité utérine, MIRENA offre une protection contraceptive efficace jusqu'à 8 ans. Si l'on souhaite continuer à utiliser MIRENA après 8 ans, il faut insérer un nouveau système MIRENA immédiatement après avoir retiré l'ancien.

##### Traitement de la ménorragie idiopathique

Une fois inséré dans la cavité utérine, MIRENA est efficace pour le traitement de la ménorragie idiopathique pendant cinq ans au maximum. Si, après 5 ans, la patiente souhaite continuer à utiliser MIRENA, un nouveau système MIRENA doit être inséré immédiatement après le retrait de l'ancien. Il existe peu de données sur l'utilisation de MIRENA pour cette indication après plus de 5 ans.

Pour connaître la vitesse de libération *in vivo* estimée du lévonorgestrel (LNG) par MIRENA à divers moments, voir la section [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) – [10.3 Pharmacocinétique](#).

#### 4.3 Reconstitution

Sans objet

#### 4.4 Administration

##### Examen médical/consultation médicale

Avant d'insérer MIRENA, le professionnel de la santé doit expliquer à la patiente son efficacité, ses effets secondaires et les risques qui y sont associés. Avant l'insertion, le professionnel de la santé doit aussi prendre tous les antécédents, faire un examen physique complet comprenant la prise de la tension artérielle et examiner les seins, le foie, les membres et les organes pelviens. Un frottis cervical (test de Papanicolaou) est effectué à la discrétion du professionnel de la santé. Le professionnel de la santé doit confirmer que la patiente n'est pas enceinte et ne présente pas d'infection transmissible sexuellement. Toute infection génitale doit être guérie. Pour savoir quand insérer le dispositif et exclure une grossesse, consulter [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) – [Insertion, retrait et remplacement](#). Il doit aussi

déterminer la position de l'utérus ainsi que la taille de la cavité utérine. Il est particulièrement important de déposer MIRENA au fond de l'utérus pour que l'exposition de l'endomètre au progestatif soit uniforme, pour prévenir l'expulsion du système et pour que l'efficacité soit maximale. Comme les saignements irréguliers sont courants au cours des quelques premiers mois d'utilisation, il faut exclure la possibilité de maladie de l'endomètre avant d'insérer MIRENA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil génito-urinaire : Irrégularités des saignements](#); et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il est important d'informer la patiente que son profil de saignements pourrait changer par suite de l'insertion de MIRENA. Il faut suivre à la lettre les directives d'insertion. Le professionnel de la santé doit examiner de nouveau la patiente de quatre à douze semaines après l'insertion et au moins une fois par année par la suite, voire plus souvent en cas de besoin clinique.

MIRENA ne convient pas à la contraception post-coïtale.

### ***Insertion, retrait et remplacement***

Chez les femmes fécondes, MIRENA doit être inséré dans les sept jours suivant le début des règles. Aucune méthode contraceptive supplémentaire n'est alors nécessaire. MIRENA peut être inséré à tout moment au cours du cycle menstruel si le professionnel de la santé est raisonnablement certain (selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé) que la femme n'est pas enceinte. Si l'insertion est effectuée plus de 7 jours après le début des règles, la patiente devra aussi utiliser une méthode de barrière ou s'abstenir d'avoir des relations sexuelles vaginales au cours des 7 jours suivants. Il faut tenir compte de la possibilité d'ovulation et de conception avant d'utiliser le produit. MIRENA peut être remplacé à tout moment pendant le cycle. Le système peut aussi être inséré immédiatement après un avortement survenant au premier trimestre.

Il faut remettre l'insertion après un avortement survenant au deuxième semestre pour un minimum de 6 semaines ou jusqu'à l'involution complète de l'utérus. Si l'involution est retardée, il faut attendre qu'elle soit complète avant d'effectuer l'insertion.

Après un accouchement, le système doit être inséré une fois l'involution utérine terminée et pas moins de six semaines après l'accouchement. En cas de retard important de l'involution, on doit envisager d'attendre douze semaines après l'accouchement pour insérer le système. En cas d'insertion difficile et/ou de douleur ou saignement exceptionnel pendant ou après l'insertion, il faut envisager la possibilité de perforation et prendre les mesures voulues, par exemple faire un examen physique et une échographie.

Si des saignements irréguliers surviennent chez une femme qui utilise MIRENA depuis longtemps, il faut prendre les mesures diagnostiques voulues.

Dans le cas de la contraception, le système doit être retiré ou remplacé après 8 ans d'utilisation.

En ce qui concerne la ménorragie idiopathique, le système doit être retiré ou remplacé après 5 ans d'utilisation. Il existe peu de données sur l'utilisation de MIRENA pour cette indication au-delà de 5 ans.

Pour retirer MIRENA, il faut saisir les fils du système avec une pince et tirer doucement. L'utilisation d'une force excessive pendant le retrait peut endommager le système. Une fois le système MIRENA retiré, il faut s'assurer qu'il est intact.

Si les fils ne sont pas visibles, il faut faire une échographie ou utiliser une autre méthode pour localiser MIRENA. Si MIRENA est dans la cavité utérine, on peut le retirer avec une pince, ce qui peut exiger la dilatation du canal cervical ou une autre intervention chirurgicale, telle qu'une hystérocopie.

En cas de retrait difficile (soit retrait par un canal cervical étroit ou retrait chirurgical après une perforation), le réservoir cylindrique peut glisser et couvrir les ailes. Le cas échéant, aucune intervention n'est en général nécessaire si le système est intact. Il survient environ sept cas de glissement/séparation du réservoir cylindrique par million de retraits de MIRENA.

Un autre système peut au besoin être inséré au moment du retrait de l'ancien. Si la femme désire éviter de concevoir, il faut retirer le système dans les sept jours du début des règles, à condition que la femme ait des règles régulières.

Si le système est retiré à un autre moment ou en cas de règles irrégulières, si la femme a eu des rapports sexuels moins d'une semaine auparavant, elle pourrait concevoir si un autre système n'est pas inséré sur-le-champ. Si MIRENA ne sera pas remplacé, la patiente doit envisager de commencer à utiliser une nouvelle méthode de contraception une semaine avant le retrait du système.

L'insertion et le retrait du système peuvent être associés à des douleurs et des saignements et causer un évanouissement ou déclencher une crise d'épilepsie chez une patiente épileptique. Si la patiente présente un malaise général après l'insertion de MIRENA, il faut lui recommander d'attendre de 24 à 48 heures avant d'avoir des rapports sexuels.

### ***Expulsion***

Pour des renseignements sur l'expulsion, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction sexuelle et reproduction; Expulsion](#).

### ***Disparition des fils du système***

Si les fils du système ne sont pas visibles au moment de l'examen de suivi, il se peut qu'ils aient remonté dans l'utérus ou se soient brisés, ou que MIRENA se soit brisé, ait perforé l'utérus ou ait été expulsé. Si les fils ne sont plus de la même longueur qu'au moment de l'insertion, il est possible que le système ait été délogé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction sexuelle et reproduction; Expulsion](#)). Il faut écarter la possibilité de grossesse et localiser MIRENA par une échographie ou une radiographie (MIRENA est radio-opaque), ou en sondant délicatement la cavité utérine. Si MIRENA est délogé, il faut le retirer. Un autre système MIRENA peut être inséré à ce moment ou pendant les règles suivantes si on est certain qu'il n'y a pas eu conception.

### ***Directives d'insertion***

Avant d'insérer MIRENA, il faut parler à la patiente de son efficacité et des risques et effets secondaires qui y sont associés.

**Comme la technique d'insertion de MIRENA est différente de celle des autres dispositifs intra-utérins, il est important que le professionnel de la santé reçoive la formation nécessaire pour apprendre à insérer MIRENA.**

**Le professionnel de la santé doit bien se familiariser avec toutes les directives avant de tenter d'insérer le système MIRENA.**

MIRENA est présenté dans un emballage stérile qui ne doit être ouvert qu'au moment de l'insertion. MIRENA est stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Ne pas stériliser à nouveau. MIRENA est à usage unique. Il ne faut pas l'utiliser si l'emballage stérile est endommagé ou ouvert. Une fois le système sorti de l'emballage, il faut le manipuler en respectant les règles de l'asepsie. MIRENA doit être inséré avant la date de péremption qui figure sur l'étiquette.

MIRENA est accompagné des directives d'insertion et d'une fiche de rappel pour la patiente. On doit remplir cette fiche et la remettre à la patiente après l'insertion du système.

Chez les femmes en âge de procréer, MIRENA doit être inséré dans la cavité utérine dans les sept jours du début des règles au moyen du dispositif d'insertion fourni et en suivant les directives à la lettre ([Figure 1](#)). Aucune méthode contraceptive supplémentaire n'est alors nécessaire. MIRENA peut être inséré à tout moment au cours du cycle menstruel si le professionnel de la santé est raisonnablement certain (selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé) que la femme n'est pas enceinte. Si l'insertion est effectuée plus de 7 jours après le début des règles, la patiente devra aussi utiliser une méthode de barrière ou s'abstenir d'avoir des relations sexuelles vaginales au cours des 7 jours suivants. Il faut tenir compte de la possibilité d'ovulation et de conception avant d'utiliser le produit. MIRENA ne convient pas à la contraception post-coïtale. Il peut être remplacé à tout moment pendant le cycle menstruel. Pour de plus amples renseignements sur le moment de l'insertion, voir la rubrique [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – 4.4 Administration; Insertion, retrait et remplacement](#).

Avant l'insertion, le professionnel de la santé doit effectuer un examen physique comprenant un examen pelvien, un examen des seins et un frottis cervical. Il doit aussi effectuer un examen gynécologique pour déterminer la taille et la position de l'utérus de la patiente et exclure la possibilité de grossesse ou de toute autre contre-indication du système liée aux voies génitales.

### **Préparation**

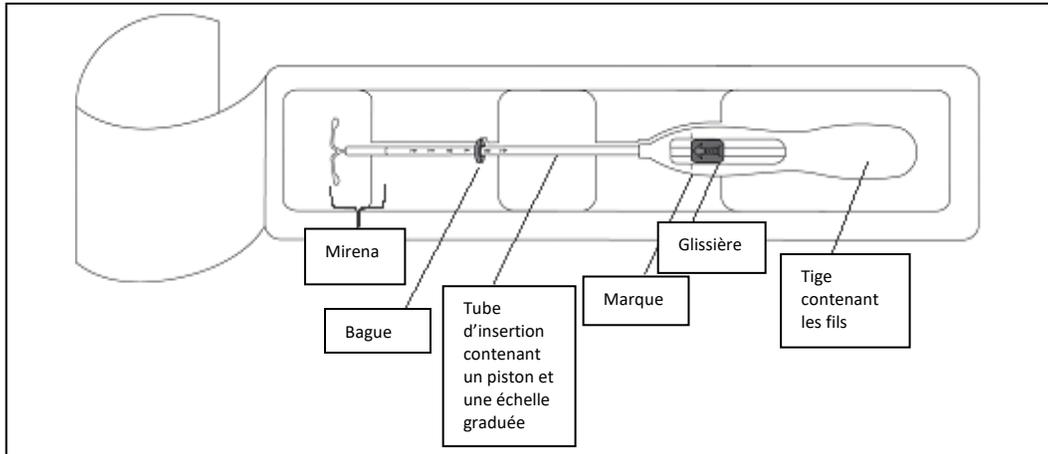
1. Insérer un spéculum pour voir le col de l'utérus et bien nettoyer le col de l'utérus et le vagin avec une solution antiseptique convenable.
2. Saisir la lèvre antérieure du col de l'utérus au moyen d'un tenaculum ou d'une pince convenable pour stabiliser l'utérus. Si l'utérus est rétroversé, il pourrait être préférable de saisir la lèvre postérieure du col de l'utérus. On peut exercer une légère traction sur la pince pour redresser le canal. Pendant l'insertion, la pince doit demeurer en place et on doit maintenir une légère traction sur le col de l'utérus.
3. Insérer délicatement une sonde dans le canal cervical jusqu'au fond pour déterminer la profondeur et confirmer la direction de la cavité utérine et exclure la présence d'anomalies intra-utérines (p. ex. cloison utérine, synéchies ou fibromes sous-muqueux) ou d'un autre contraceptif intra-utérin. En cas de difficulté, il faut envisager la dilatation du canal. Si une dilatation cervicale est nécessaire, il faut envisager l'utilisation d'analgésiques et/ou le bloc paracervical.

## Insertion

### Étape 1 – Ouverture de l’emballage stérile

- Ouvrir complètement l’emballage stérile ([Figure 1](#)). Par la suite, procéder de façon aseptique et porter des gants stériles.

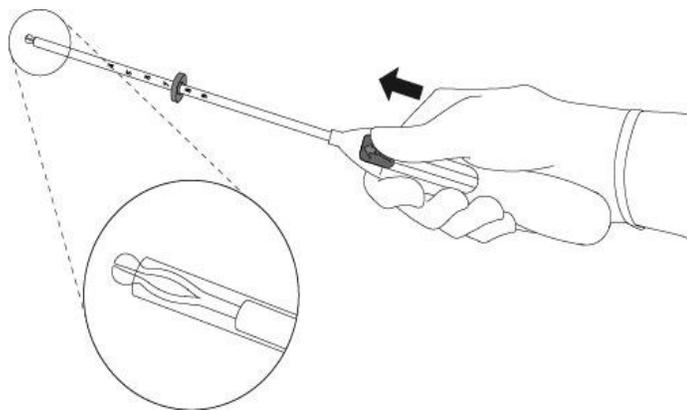
Figure 1 : Emballage stérile contenant MIRENA



### Étape 2 – Chargement de MIRENA dans le tube d’insertion

- Pour charger MIRENA dans le tube d’insertion, pousser la glissière **vers l’avant** (dans le sens de la flèche) jusqu’au fond ([Figure 2](#)).
- **IMPORTANT!** Ne pas ramener la glissière vers l’arrière afin de ne pas libérer MIRENA prématurément. **Une fois MIRENA libéré, on ne peut le charger de nouveau.**

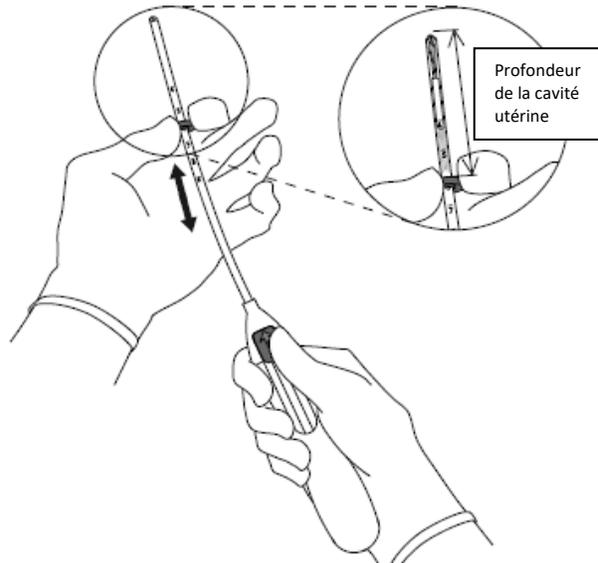
Figure 2 : Chargement de MIRENA dans le tube d’insertion



### Étape 3 – Positionnement de la bague

- En tenant la glissière enfoncée, placer l'extrémité **supérieure** de la bague à la position qui correspond à la profondeur de la cavité utérine mesurée par la sonde (**Figure 3**).

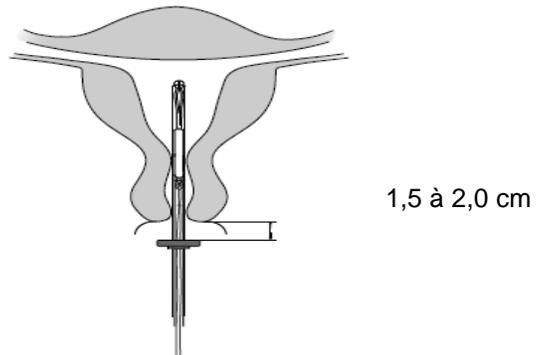
Figure 3 : La position de la bague correspond à la profondeur de la cavité utérine.



### Étape 4 – Insertion de MIRENA

- En tenant la glissière enfoncée, insérer délicatement le dispositif d'insertion dans le canal cervical puis dans la cavité utérine **jusqu'à ce que la bague soit à une distance d'environ 1,5 à 2 cm de l'orifice externe du col de l'utérus** (**Figure 4**).
- **REMARQUE** : La bague ne doit pas atteindre le col de l'utérus. Elle doit être à une distance de 1,5 à 2 cm de l'orifice externe du col de l'utérus pour que les ailes aient assez d'espace pour se déployer dans la cavité utérine.
- **IMPORTANT!** Ne pas pousser trop fort sur le dispositif d'insertion. Au besoin, dilater le canal cervical.

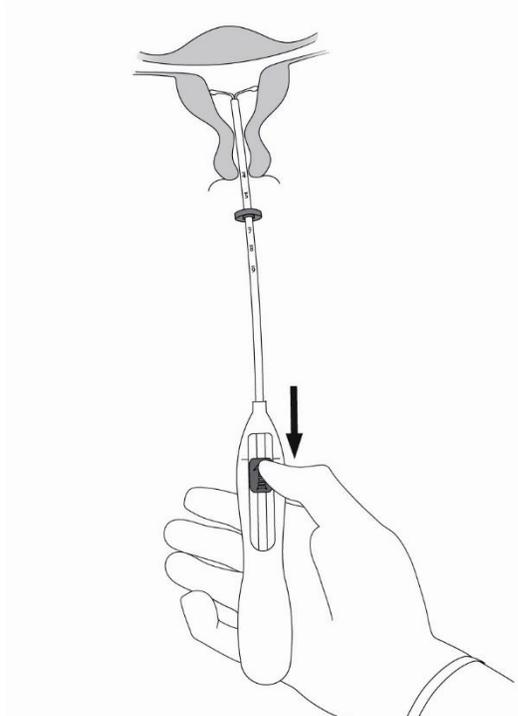
Figure 4 : Avancer la bague du dispositif d'insertion jusqu'à une distance de 1,5 à 2 cm de l'orifice externe du col de l'utérus.



#### Étape 5 – Déploiement des ailes

- En tenant fermement le dispositif d'insertion, **ramener la glissière jusqu'à la marque** pour déployer les ailes de MIRENA ([Figure 5](#)). Attendre environ 10 secondes pour permettre le déploiement total des ailes de MIRENA.

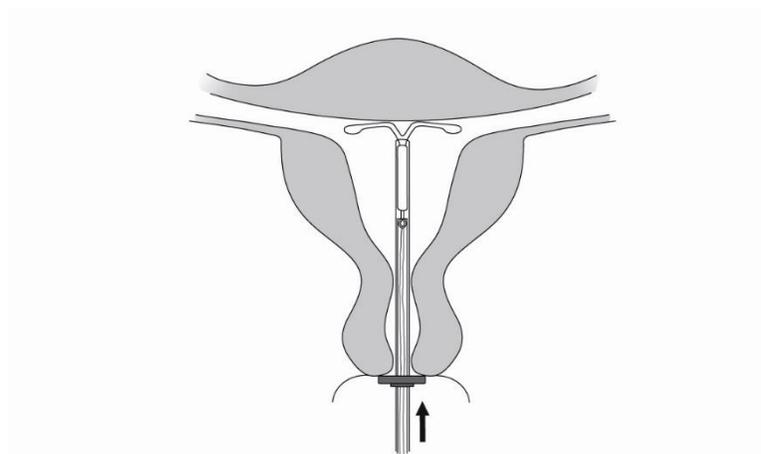
Figure 5 : Déploiement des ailes de MIRENA



**Étape 6 – Atteinte de la position fundique**

- Pousser délicatement le dispositif d'insertion vers le fond de l'utérus **jusqu'à ce que la bague touche le col de l'utérus** ou qu'une résistance soit ressentie. MIRENA devrait maintenant être dans la position fundique voulue ([Figure 6](#)).

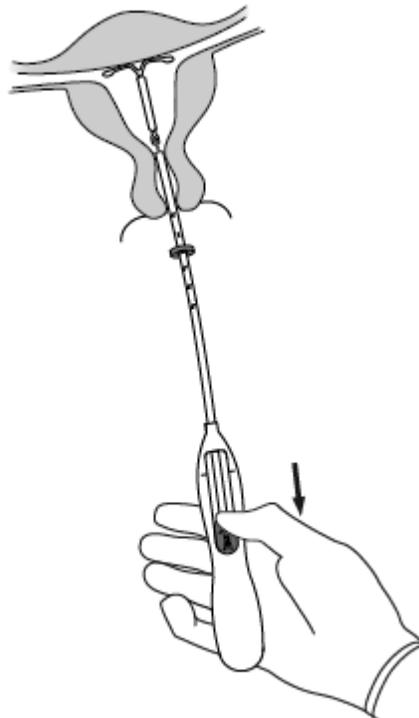
Figure 6 : MIRENA en position fundique



### **Étape 7 – Libération de MIRENA et retrait du dispositif d'insertion**

- En maintenant le dispositif d'insertion en place, **ramener la glissière vers l'arrière jusqu'à ce qu'elle s'arrête** pour libérer MIRENA du tube d'insertion (**Figure 7**). Les fils sortiront automatiquement du dispositif d'insertion.
- Retirer délicatement le dispositif d'insertion.
- **Couper les fils perpendiculairement**, par exemple avec des ciseaux incurvés stériles, pour qu'ils dépassent le col de l'utérus d'environ 2 ou 3 cm. REMARQUE : Il ne faut pas couper les fils en biseau pour ne pas créer d'extrémités pointues.

**Figure 7 : Libération de MIRENA du tube d'insertion**



L'insertion de MIRENA est maintenant terminée.

## **IMPORTANT!**

En cas de doute quant à la position de MIRENA, faire une vérification (par exemple au moyen d'une échographie transvaginale). Retirer le système s'il est mal placé dans la cavité utérine. Il ne faut jamais insérer de nouveau un système qui a été retiré.

En cas d'inquiétude clinique et/ou de douleur ou saignement exceptionnel pendant ou après l'insertion, il faut prendre en temps opportun les mesures voulues, par exemple effectuer une échographie pour exclure la possibilité de perforation.

Le professionnel de la santé doit examiner de nouveau la femme de quatre à douze semaines après l'insertion et au moins une fois par année par la suite, voire plus souvent en cas de besoin clinique.

## **Utilisation de serviettes hygiéniques ou de coupes menstruelles**

L'utilisation de serviettes hygiéniques est recommandée. Si la femme utilise des tampons ou une coupe menstruelle, elle doit s'assurer de ne pas tirer sur les fils de MIRENA quand elle les remplace.

## **Retrait/remplacement de MIRENA**

### *Moment du retrait*

- MIRENA ne doit pas demeurer en place dans l'utérus pendant plus de 8 ans. S'il est utilisé pour la contraception, il faut retirer le système MIRENA après 8 ans d'utilisation. S'il est utilisé pour le traitement de la ménorragie idiopathique, il faut retirer le système MIRENA après 5 ans d'utilisation.
- Si la femme ne veut pas concevoir, il faut retirer MIRENA pendant les règles, si les règles sont toujours régulières. Si le système est retiré à un autre moment du cycle, la femme doit envisager de commencer à utiliser une nouvelle méthode de contraception une semaine avant le retrait du système. Si MIRENA est retiré à un autre moment du cycle et si la femme a eu des rapports sexuels dans la semaine précédant le retrait, elle pourrait concevoir.

### *Matériel nécessaire pour le retrait*

#### **Préparation**

- Gants
- Spéculum

#### **Retrait**

- Pincettes stériles

### *Marche à suivre*

- Pour retirer MIRENA, il faut saisir les fils du système avec une pince et tirer doucement ([Figure 8](#)).
- Si les fils ne sont pas visibles, il faut faire une échographie pour localiser MIRENA.
- Si l'échographie révèle que MIRENA est dans la cavité utérine, on peut le retirer avec une pince étroite, par exemple une pince alligator, ce qui peut exiger la dilatation du canal cervical. Une fois MIRENA retiré, il faut s'assurer qu'il est intact.

Le retrait peut entraîner :

- une certaine douleur, à des saignements et/ou à des réactions vaso-vagales (par exemple syncope ou crise d'épilepsie chez une patiente épileptique)

- un bris ou une incrustation du système MIRENA dans le myomètre, ce qui pourrait rendre son retrait difficile. Dans un tel cas, on peut recourir à une analgésie, à un bloc paracervical, à la dilatation du col de l'utérus, à une pince alligator ou un autre type de pince, ou encore à une hystérocopie pour faciliter le retrait du dispositif.

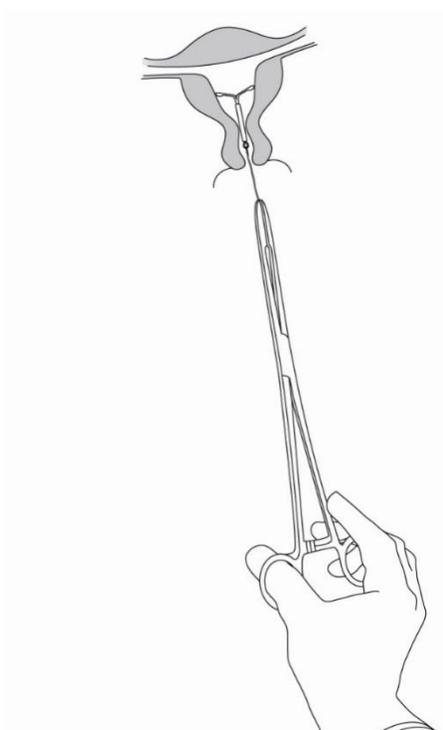
#### *Remplacement*

Après 8 ans d'utilisation pour la contraception, et si la patiente souhaite continuer à utiliser MIRENA, un autre système doit être inséré immédiatement après le retrait de l'ancien.

MIRENA doit être remplacé si les symptômes de ménorragie idiopathique réapparaissent. Si, après 5 ans d'utilisation pour le traitement de la ménorragie idiopathique, la patiente souhaite continuer à utiliser MIRENA, un nouveau système MIRENA doit être inséré immédiatement après le retrait de l'ancien.

Le nouveau système MIRENA peut être inséré à tout moment pendant le cycle menstruel.

**Figure 8 : Retrait de MIRENA**



#### **4.5 Dose oubliée**

Le système MIRENA doit être retiré après 8 ans lorsqu'il est utilisé pour la contraception, et après 5 ans lorsqu'il est utilisé pour la ménorragie idiopathique. Si la patiente désire continuer d'utiliser MIRENA, un autre système peut être inséré au moment du retrait de l'ancien. Si le système retiré était utilisé pour la contraception et était en place depuis plus de 8 ans, il faut confirmer que la femme n'est pas enceinte avant d'en insérer un autre.

## 5 SURDOSAGE

Sans objet. MIRENA est un système intra-utérin.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

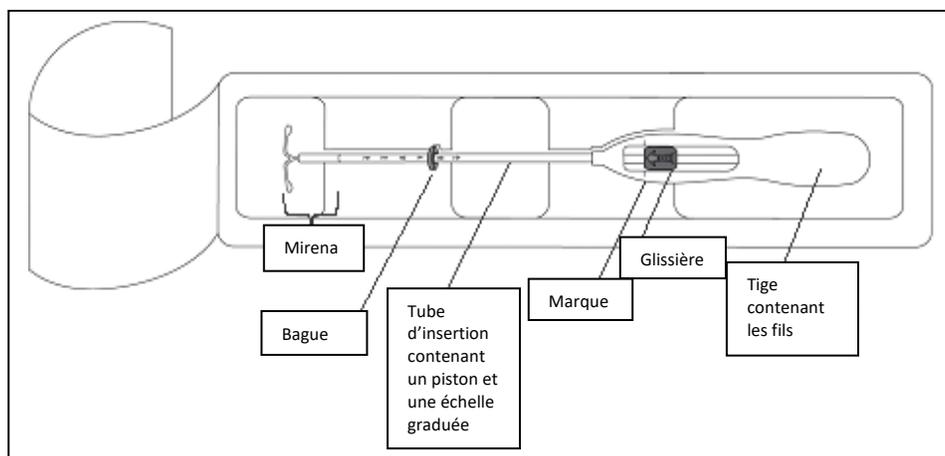
Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/<br>concentration/teneur/<br>composition | Ingrédients non médicinaux d'importance<br>clinique                            |
|-----------------------|---|--|
| Intra-utérine         | Système intra-utérin/ 52 mg de<br>lévonorgestrel (LNG)        | oxyde de fer, polydiméthylsiloxane, polyéthylène,<br>silice, sulfate de baryum |

MIRENA contient 52 mg de lévonorgestrel dans un réservoir cylindrique composé d'une matrice de lévonorgestrel et de polydiméthylsiloxane. Le réservoir est monté sur la tige verticale d'un dispositif en forme de T fait de polyéthylène et recouvert d'une membrane en polydiméthylsiloxane et en silice qui assure la libération contrôlée du médicament. Le dispositif blanc en forme de T contient des pigments de sulfate de baryum qui le rendent visible à la radiographie et les fils en polyéthylène bruns qui servent au retrait du système contiennent des pigments d'oxyde de fer noir.

MIRENA est contenu dans un dispositif d'insertion Evolnserter présenté dans un emballage stérile (Figure 9). Le dispositif Evolnserter servant à l'insertion de MIRENA dans la cavité utérine est composé d'un manche, dont les deux côtés sont symétriques, et d'une glissière qui sont intégrés avec une bague, un système de blocage, un tube d'insertion et un piston. Le diamètre extérieur du tube d'insertion est de 4,4 mm. La tige verticale de MIRENA est chargée dans un tube d'insertion au bout du dispositif d'insertion. Les ailes sont alignées au préalable en position horizontale. Les fils servant au retrait du système sont à l'intérieur du tube d'insertion et du manche. Une fois MIRENA inséré, on doit jeter le dispositif d'insertion.

Figure 9 : Dispositif d'insertion Evolnserter de MIRENA



## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) au début de la Partie I : Renseignements destinés aux professionnels de la santé.

### Généralités

MIRENA doit être utilisé avec prudence chez les femmes qui présentent des migraines, des migraines focales avec perte asymétrique de la vision ou d'autres symptômes évoquant un accès ischémique transitoire cérébral, un mal de tête grave, une augmentation marquée de la tension artérielle ou une artériopathie grave évolutive ou antérieure, telle qu'accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire; Système sanguin et lymphatique; Système nerveux](#)). Il faut envisager le retrait de MIRENA si un des troubles ci-dessus survient.

Des cas de cancer du sein ont été signalés chez des utilisatrices de MIRENA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cancérogenèse et mutagenèse](#)).

MIRENA est destiné aux femmes en âge de procréation.

MIRENA n'est pas une méthode de contraception post-coïtale.

### *Précautions d'insertion, de retrait et de remplacement*

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insertion, retrait et remplacement](#) et [Directives d'insertion](#).

### Cancérogenèse et mutagenèse

#### *Cancer du sein*

Des cas de cancer du sein ont été signalés chez des utilisatrices de MIRENA (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Le taux d'incidence du cancer du sein associé à l'utilisation de MIRENA a été analysé dans le cadre d'une importante étude épidémiologique finlandaise au moyen des données des registres hospitaliers et des diagnostics de cancer selon le registre finlandais du cancer. Cette étude a révélé qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour ce qui est du taux d'incidence du cancer du sein entre 17 360 utilisatrices de MIRENA (total de plus de 58 000 années-femmes d'utilisation de MIRENA et de plus de 150 000 années-femmes de suivi) et 4863 témoins. De plus, le taux d'incidence du cancer du sein chez ces utilisatrices de MIRENA a été comparé aux taux d'incidence moyens du cancer du sein en Finlande. Rien n'a donné à penser qu'il y avait une différence statistiquement significative entre les utilisatrices de MIRENA et la population féminine finlandaise moyenne dans aucun des groupes d'âges étudiés (de 30 à 54 ans). Ces études ne montrent pas qu'il y a un rapport de causalité entre MIRENA et le cancer du sein, mais la possibilité d'élévation du risque de cancer du sein ne peut être totalement exclue, car ces études ne tiennent pas compte de facteurs confusionnels tels que la prise de contraceptifs hormonaux oraux par les témoins, la génétique et les facteurs liés au mode de vie et au milieu, comme le tabagisme et la consommation d'alcool.

Le vieillissement, les mutations héréditaires et les antécédents familiaux marqués sont les principaux facteurs de risque de cancer du sein. Les autres facteurs de risque établis comprennent la nulliparité, une première grossesse à terme après 30 ans, l'apparition des premières règles avant 12 ans, le fait de n'avoir jamais allaité et la consommation quotidienne d'alcool. Chez certaines femmes, l'utilisation d'un contraceptif hormonal peut accélérer la progression d'un cancer du sein existant mais non diagnostiqué. Des études plus poussées devront être menées pour déterminer s'il y a un lien certain entre les

contraceptifs hormonaux et le risque de cancer du sein. Il n'y a actuellement pas de données probantes évoquant un lien entre l'utilisation de MIRENA et la survenue d'un cancer du sein ou la progression d'un cancer du sein infraclinique. Il n'y a pas lieu pour le moment de modifier les habitudes de prescription.

Il faut parler de l'auto-examen des seins aux utilisatrices de contraceptifs hormonaux et leur dire de prévenir leur professionnel de la santé si elles décèlent une masse.

### **Appareil cardiovasculaire**

En cas de thrombose artérielle, le professionnel de la santé doit évaluer chez la femme le rapport avantages-risques de la poursuite de l'utilisation de MIRENA. Il doit en particulier envisager le retrait de MIRENA en cas d'artériopathie grave, telle qu'accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde. De plus, MIRENA doit être utilisé avec prudence chez les patientes qui ont des antécédents d'artériopathie grave, telle qu'accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde. Les femmes qui ont des antécédents de troubles thromboemboliques doivent savoir qu'il y a un risque de récurrence de ces troubles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin et lymphatique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES – 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Des cas d'accidents cardiovasculaires, dont infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral, ont été signalés depuis la commercialisation chez des utilisatrices de MIRENA, mais un rapport de causalité avec MIRENA n'a pu être clairement établi dans aucun de ces cas.

#### **Facteurs qui prédisposent à la coronaropathie**

La cigarette augmente le risque d'effets secondaires cardiovasculaires graves et la mortalité. Les contraceptifs hormonaux augmentent ce risque, surtout avec l'âge.

Les autres facteurs qui exposent d'une manière indépendante les femmes à un risque élevé de maladie cardiovasculaire sont le diabète, l'hypertension et l'anomalie du bilan lipidique, ainsi que les antécédents familiaux de ces troubles.

#### **Hypertension**

Si une élévation marquée de la tension artérielle survient à un moment quelconque pendant l'utilisation de MIRENA chez une patiente normotendue ou hypertendue, il faut envisager le retrait de MIRENA.

#### **Cardiopathie congénitale ou valvulaire**

MIRENA doit être utilisé avec prudence chez les femmes présentant une cardiopathie congénitale ou valvulaire qui sont exposées à l'endocardite infectieuse.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

L'effet de MIRENA sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine n'a pas été étudié. Il faut dire à la patiente de ne pas prendre le volant ni utiliser de machines avant de savoir comme elle réagit à MIRENA.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Tolérance au glucose**

Les œstroprogestatifs et les contraceptifs oraux qui ne contiennent qu'un progestatif, y compris ceux qui contiennent du lévonorgestrel, peuvent modifier la tolérance au glucose chez certaines femmes. On doit suivre de près les patientes diabétiques ou ayant des antécédents familiaux de diabète afin de déceler toute modification du métabolisme glucidique. Les jeunes patientes dont le diabète est récent, bien équilibré et non associé à une hypertension ou à d'autres signes de maladie vasculaire, comme des

altérations du fond d'œil, doivent aussi être suivies de près. Selon le compte rendu d'une étude clinique, il n'y a pas eu de changement des besoins quotidiens moyens en insuline chez des femmes atteintes de diabète de type 1 ayant utilisé MIRENA pendant 12 mois.

### **Appareil digestif**

Des troubles digestifs ont été signalés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

### **Appareil génito-urinaire**

#### ***Irrégularités des saignements***

Comme les saignements menstruels irréguliers ou les microrragies sont courants au cours des quelques premiers mois d'utilisation de MIRENA, il faut exclure la possibilité de maladie de l'endomètre avant l'insertion du système. Des saignements irréguliers chez les utilisatrices de MIRENA pourraient masquer les signes et symptômes de cancer du col de l'utérus ou de l'endomètre. Si des saignements irréguliers surviennent chez une femme qui utilise MIRENA depuis longtemps, il faut prendre les mesures diagnostiques voulues.

Les règles durent parfois plus longtemps au cours des quelques premiers mois d'utilisation de MIRENA, mais par la suite, certaines femmes ont des règles régulières peu abondantes tandis que d'autres présentent des saignements peu fréquents ou une aménorrhée. Les saignements peu fréquents et l'aménorrhée s'installent graduellement chez respectivement environ 57 % et 16 % des utilisatrices au cours de la première année d'utilisation. À la fin de la huitième année d'utilisation de MIRENA, ces chiffres passent respectivement à 26 % et 34 %. Quand les règles sont moins abondantes, le taux d'hémoglobine dans le sang augmente. On a constaté une augmentation des taux d'hémoglobine et de ferritine sérique après l'insertion de MIRENA chez des femmes présentant une anémie provoquée par des saignements menstruels abondants.

La possibilité d'une grossesse doit être envisagée s'il n'y a pas de règles après au moins six semaines d'aménorrhée chez une femme dont les règles étaient régulières. Il n'est pas nécessaire de faire un test de grossesse chez les femmes aménorrhéiques, sauf en présence de symptômes qui le justifient.

### **Système sanguin et lymphatique**

En cas de thrombose, le professionnel de la santé doit évaluer chez la femme le rapport avantages-risques de la poursuite de l'utilisation de MIRENA. Il doit en particulier envisager le retrait de MIRENA en cas de thromboembolie veineuse, telle qu'une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. Les femmes qui ont des antécédents de troubles thromboemboliques doivent savoir qu'il y a un risque de récurrence de ces troubles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES – 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Des cas de thromboembolie artérielle (TEA) et veineuse (TEV) ont été signalés depuis la commercialisation chez des utilisatrices de MIRENA, mais un rapport de causalité avec MIRENA n'a pu être clairement établi dans ces cas. Selon des études épidémiologiques, le risque de thromboembolie veineuse pourrait être légèrement plus élevé chez les femmes qui prennent un contraceptif oral ne contenant qu'un progestatif, mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

Les mesures diagnostiques et thérapeutiques voulues doivent être prises sur-le-champ en cas de signes ou symptômes de thrombose chez les utilisatrices de MIRENA. Les symptômes de thromboembolie sont les suivants : douleur et/ou œdème dans une jambe, douleur thoracique intense et soudaine irradiant

ou non dans le bras gauche, essoufflement soudain, soudaine quinte de toux, tout mal de tête intense et prolongé inhabituel, perte partielle ou totale de la vue, diplopie, dysarthrie ou aphasie, vertiges, collapsus avec ou sans crise d'épilepsie focale, survenue soudaine d'une faiblesse ou d'un engourdissement très marqué d'un côté ou d'une partie du corps, troubles moteurs et abdomen aigu. Les signes et symptômes de thrombose rétinienne sont perte partielle ou totale inexplicable de la vue, survenue d'une exophtalmie ou d'une diplopie, œdème papillaire et lésions vasculaires rétiniennes.

### **Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse**

Les autres facteurs de risque généraux de TEV comprennent les suivants, sans toutefois s'y limiter : antécédents personnels ou familiaux (si un membre de sa famille a présenté une TEV relativement tôt dans sa vie, la patiente pourrait être génétiquement prédisposée à la TEV), obésité grave (indice de masse corporelle  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) et lupus érythémateux aigu disséminé. Le risque de TEV augmente aussi avec l'âge et le tabagisme. Le risque de TEV peut être temporairement accru par une immobilisation prolongée, une chirurgie lourde ou un traumatisme. Les patientes qui présentent des varices ou qui ont une jambe dans le plâtre doivent être surveillées de près.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

Les hormones stéroïdes peuvent être mal métabolisées chez les patientes dont la fonction hépatique est altérée. En présence de troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique, il peut être nécessaire d'interrompre l'utilisation du contraceptif hormonal jusqu'à la normalisation des marqueurs de la fonction hépatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

À ce jour, aucune étude n'a été menée pour déterminer si le fait de contourner l'effet de premier passage hépatique, comme c'est le cas avec les contraceptifs hormonaux non oraux, réduit les inquiétudes chez les femmes qui présentent un trouble hépatique.

### **Ictère**

Chez les femmes qui ont des antécédents d'ictère, les contraceptifs hormonaux doivent être prescrits avec grande prudence et sous surveillance étroite. En cas d'ictère chez une utilisatrice de MIRENA, il faut envisager le retrait du système. Une cholostase liée à l'utilisation de contraceptifs hormonaux a été décrite chez des femmes qui avaient déjà présenté une cholostase de la grossesse. Une telle cholostase peut survenir de nouveau si la femme recommence à utiliser un contraceptif hormonal (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Surveillance et examens de laboratoire**

#### **Examen physique et suivi**

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) – [Examen médical/consultation médicale](#).

### **Système nerveux**

#### **Mal de tête**

MIRENA doit être utilisé avec prudence chez les femmes qui ont des antécédents de migraines, y compris de migraines accompagnées de symptômes neurologiques en foyer. Si des migraines apparaissent ou s'aggravent ou si des maux de tête récurrents, persistants ou intenses surviennent, il faut chercher la cause et envisager le retrait de MIRENA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités; Appareil cardiovasculaire](#)).

## **Fonction visuelle**

### ***Verres de contact***

Il faut évaluer tout trouble ou toute gêne oculaire survenant pendant l'utilisation d'un contraceptif hormonal, dont ceux liés au port de verres de contact. Le cas échéant, la femme doit consulter un ophtalmologue. L'arrêt temporaire ou permanent du port de verres de contact pourrait être souhaitable.

## **Considérations périopératoires**

### ***Complications thromboemboliques après une chirurgie***

Chez les utilisatrices de MIRENA qui doivent subir une chirurgie exigeant une immobilisation prolongée, un suivi étroit s'impose pour que les signes et symptômes de thromboembolie puissent être décelés.

## **Fonctions mentale et psychique**

Les patientes qui ont des antécédents de troubles émotionnels, surtout de dépression, peuvent être plus exposées à la récurrence de la dépression pendant l'utilisation de MIRENA. En cas de dépression grave, il faut envisager le retrait de MIRENA, car la dépression peut être liée au médicament.

## **Santé reproductive**

### **Fonction sexuelle et reproduction**

#### ***Grossesse ectopique***

Le risque de grossesse ectopique est plus grand chez les femmes qui ont des antécédents de grossesse ectopique, qui ont déjà subi une chirurgie des trompes ou qui ont déjà présenté une infection pelvienne. Il faut envisager sérieusement la possibilité de grossesse ectopique chez les utilisatrices de MIRENA qui tombent enceintes. La grossesse est rare chez les utilisatrices de MIRENA, mais la possibilité relative de grossesse ectopique est plus grande quand une utilisatrice de MIRENA tombe enceinte. Chez les utilisatrices de MIRENA qui conçoivent, jusqu'à la moitié des grossesses sont ectopiques. La possibilité de grossesse ectopique doit être envisagée en cas de douleur abdominale basse, surtout quand une femme a sauté ses règles ou en cas de saignement chez une femme aménorrhéique.

Il faut informer les femmes qui optent pour MIRENA du risque de grossesse ectopique, y compris de la possibilité d'altération ou de perte de la fécondité. Il faut leur apprendre à reconnaître les signes et symptômes de grossesse ectopique et leur dire de les signaler à leur professionnel de la santé.

Selon les résultats réunis des essais cliniques prospectifs sur MIRENA, le taux global de grossesse ectopique est de 0,06 pour 100 années-femmes, taux semblable à celui signalé au cours d'une étude de pharmacovigilance fondée sur des données recueillies chez plus de 17 000 utilisatrices de MIRENA. Au cours d'une importante étude de cohorte prospective, comparative et non interventionnelle comportant une période d'observation d'un an, le taux de grossesse ectopique associé à MIRENA a été de 0,02 pour 100 années-femmes.

#### ***Expulsion***

L'expulsion partielle ou totale de MIRENA entraîne une perte d'efficacité. Les symptômes d'expulsion partielle ou totale de MIRENA peuvent comprendre saignements ou douleur, mais le système peut être expulsé de la cavité utérine sans que la patiente s'en aperçoive. Comme MIRENA réduit le flux menstruel, une augmentation du flux menstruel peut témoigner de l'expulsion du système.

Au cours d'un essai clinique de cinq ans, le taux cumulatif net d'expulsion du système a été d'entre 3,4 pour 100 femmes au cours de la première année et 4,9 pour 100 femmes au cours de la cinquième année. Les taux d'expulsion de MIRENA sont comparables à ceux des DIU au cuivre.

Au cours d'une grande étude de cohorte rétrospective (durée d'observation moyenne de 2 ans) menée auprès d'utilisatrices du SIU-LNG et de DIU au cuivre (N = 326 658 femmes), l'incidence globale de l'expulsion a été de 2,74 pour 100 insertions d'un SIU/DIU. L'incidence de l'expulsion a été de 7,75 pour 100 insertions chez les femmes dont le SIU/DIU avait été inséré immédiatement après l'accouchement (soit de 0 à 3 jours après l'accouchement) et de 2,95 pour 100 insertions chez les femmes chez qui aucun accouchement n'avait été documenté au cours des 52 semaines précédentes. Les taux d'expulsion à d'autres moments après l'accouchement étaient en général semblables à ceux observés chez les femmes qui n'avaient pas accouché au cours des 52 semaines précédentes. Ces données limitées semblent indiquer une augmentation du risque d'expulsion lorsque le dispositif est inséré immédiatement après l'accouchement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)) ou après un avortement survenant au deuxième trimestre.

Une analyse des facteurs de risque d'expulsion chez les femmes qui n'avaient pas accouché dans les 12 mois précédant l'insertion (228 834 femmes) a montré que le risque d'expulsion était accru :

- chez les femmes ayant des antécédents de règles abondantes : L'incidence de l'expulsion a été de 7,37 pour 100 insertions chez les femmes qui avaient des antécédents de ménorragie récents (12 mois ou moins avant l'insertion) et de 9,24 pour 100 insertions chez les femmes qui avaient des antécédents de ménorragie récents ou non (> 12 mois), comparativement aux femmes chez qui une ménorragie n'avait jamais été diagnostiquée (2,10 expulsions pour 100 insertions).
- chez les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à la normale au moment de l'insertion : Ce risque augmente progressivement avec l'augmentation de l'IMC. Comparativement aux femmes ayant un IMC normal (2,14 expulsions pour 100 insertions), l'incidence de l'expulsion a été de 5,39 pour 100 insertions chez les femmes présentant une obésité morbide (IMC  $\geq$  40).

Il faut expliquer à la patiente comment reconnaître les signes possibles d'expulsion et lui apprendre à vérifier les fils de MIRENA. Il faut lui conseiller de communiquer avec un professionnel de la santé si elle ne peut pas trouver les fils et de ne pas avoir de rapports sexuels ou d'utiliser une méthode de contraception de barrière (telle que le condom) jusqu'à ce que la position de MIRENA puisse être confirmée. Si on soupçonne une expulsion sur la foi de l'échographie, envisager d'effectuer un autre examen d'imagerie diagnostique, par exemple une radiographie.

Si le système MIRENA est délogé, il doit être retiré; un autre système peut être inséré au même moment, à condition qu'on ait écarté la possibilité de grossesse.

Le risque d'expulsion peut être accru quand l'involution utérine n'est pas complètement terminée au moment de l'insertion. Après un accouchement ou un avortement survenant au deuxième trimestre, il faut laisser passer au moins six semaines ou attendre que l'involution utérine soit terminée avant d'insérer MIRENA.

### ***Kystes de l'ovaire (atrésie folliculaire retardée)***

Comme l'action contraceptive de MIRENA est surtout due à son effet local sur l'utérus, on observe en général des cycles ovulatoires avec rupture des follicules chez les femmes en âge de procréation. Il arrive parfois que l'atrésie folliculaire soit retardée et que la folliculogenèse se poursuive. Les follicules hypertrophiés ainsi formés ne peuvent cliniquement être différenciés des kystes de l'ovaire.

Des effets indésirables au médicament à type de kystes de l'ovaire ont été signalés chez 6,8 à 8,2 % des femmes utilisant MIRENA pour la contraception (durée d'utilisation de 1 à 5 ans) et chez 5,5 à 10,4 % des femmes utilisant MIRENA pour le traitement de la ménorragie (durée d'utilisation de 6 mois à 5 ans). Au cours d'un important essai clinique (n = 2 246), il y a eu 1,2 kyste fonctionnel de l'ovaire pour 100 années-femmes. Les kystes sont en général petits et disparaissent d'eux-mêmes en quelques mois.

La plupart de ces kystes sont asymptomatiques, mais certains s'accompagnent d'une douleur pelvienne ou d'une dyspareunie. Dans la plupart des cas, les kystes de l'ovaire disparaissent d'eux-mêmes en deux ou trois mois. Dans le cas contraire, on recommande la poursuite de la surveillance échographique continue et la prise d'autres mesures diagnostiques ou thérapeutiques. Une intervention chirurgicale est rarement nécessaire.

### ***Infection pelvienne***

Le dispositif d'insertion contribue à prévenir la contamination de MIRENA par des microorganismes pendant l'insertion, ce qui réduit le risque d'infection pelvienne. Le système doit être manié de façon aseptique (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Directives d'insertion**). Les facteurs de risque connus de syndrome inflammatoire pelvien sont les suivants : partenaires sexuels multiples, rapports sexuels fréquents et jeune âge. Les causes moins courantes de syndrome inflammatoire pelvien sont l'actinomyose pelvienne et tuberculose pelvienne, qui sont toutes deux extrêmement rares. Au total, dans l'ensemble des études cliniques, des infections des voies génitales supérieures ont été signalées chez 3,5 % des utilisatrices de MIRENA. Plus précisément, 2,1 % des utilisatrices ont signalé une endométrite, 0,6 % ont signalé un syndrome inflammatoire pelvien, et  $\leq 0,5$  % de toutes les utilisatrices ont signalé un autre type d'infection des voies génitales supérieures. La fréquence de ces infections était plus élevée au cours de la première année d'utilisation. Il y a un risque accru de syndrome inflammatoire pelvien lié à l'insertion au cours des 20 jours suivant l'insertion des dispositifs intra-utérins. Par la suite, le risque de syndrome inflammatoire pelvien est faible pendant l'utilisation de tels dispositifs ou de MIRENA. Il faut dire à la patiente d'avertir sans tarder son professionnel de la santé en cas de symptômes évocateurs de syndrome inflammatoire pelvien.

En cas d'endométrites ou d'infections pelviennes à répétition ou d'infection aiguë qui ne répond pas au traitement après quelques jours, il faut retirer MIRENA.

### ***Actinomyose***

L'actinomyose a été associée aux DIU. Chez les femmes symptomatiques, il faut retirer MIRENA et instaurer une antibiothérapie. La signification de la détection d'organismes de type *Actinomyces* par un test de Papanicolaou chez une utilisatrice d'un DIU qui ne présente pas de symptômes étant inconnue, cette seule observation ne commande pas toujours le retrait de MIRENA et un traitement. Dans la mesure du possible, le diagnostic par le test de Papanicolaou doit être confirmé par une culture.

### ***Septicémie***

De rares cas de septicémie à streptocoques du groupe A (SGA) ayant un lien temporel avec l'insertion de MIRENA ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Parce que la probabilité de décès attribuable aux SGA est plus élevée lorsque le traitement est retardé, il est important de garder à l'esprit ces cas d'infections rares mais graves. Il est essentiel de procéder de façon aseptique lors de l'insertion de MIRENA afin de réduire au minimum le risque d'infections graves comme celles à SGA.

## Perforation utérine

Une perforation partielle (incrustation dans l'utérus) ou totale de la paroi ou du col de l'utérus peut survenir pendant l'insertion, bien que la perforation ne puisse être découverte que plus tard. Une perforation partielle ou totale peut entraîner la grossesse. En cas de perforation partielle ou totale, il faut localiser et retirer MIRENA, ce qui peut exiger une chirurgie. En cas de perforation partielle (incrustation dans l'utérus), le retrait de MIRENA peut être difficile. Un retard dans la détection de la perforation peut entraîner une migration du système hors de la cavité utérine, des adhérences, une péritonite, une perforation et une occlusion intestinales, un abcès et une érosion des viscères voisins. Le risque de perforation utérine dépend de l'expérience de la personne qui insère le système. Le retrait d'un système intra-utérin perforant l'utérus a dans quelques cas été associé au glissement/à la séparation du réservoir cylindrique. Au cours des essais cliniques sur MIRENA, l'incidence de la perforation a été d'entre 0,1 et 1 pour 1 000 insertions. Les femmes qui allaient ne pouvaient participer à ces essais cliniques.

Au cours d'une importante étude de cohorte prospective, comparative et non interventionnelle (comportant une période de suivi d'un an) menée auprès d'utilisatrices de MIRENA et d'un DIU au cuivre (N = 61 448 femmes), l'incidence de la perforation a été de 1,3 (IC à 95 % de 1,1 à 1,6) pour 1 000 insertions dans l'ensemble de la cohorte de l'étude, de 1,4 (IC à 95 % de 1,1 à 1,8) pour 1 000 insertions dans la cohorte utilisant MIRENA et de 1,1 (IC à 95 % de 0,7 à 1,6) pour 1 000 insertions dans la cohorte utilisant un DIU au cuivre. La période d'observation a été prolongée à cinq ans dans un sous-groupe de cette étude (n = 39 009 utilisatrices du SIU-LNG ou d'un DIU au cuivre), et l'incidence de la perforation décelée à tout moment au cours de la totalité de la période de cinq ans a été respectivement de 2,0 (IC à 95 % de 1,6 à 2,5) pour 1 000 insertions, de 2,1 (IC à 95 % de 1,6 à 2,8) pour 1 000 insertions et de 1,6 (IC à 95 % de 0,9 à 2,5) pour 1 000 insertions.

L'étude a montré que tant l'allaitement au moment de l'insertion que l'insertion jusqu'à 36 semaines après l'accouchement étaient associés à un risque accru de perforation (voir [Tableau 2](#)). On a confirmé ces facteurs de risque dans le sous-groupe suivi pendant cinq ans. Ces deux facteurs de risque étaient indépendants du type de DIU inséré.

**Tableau 2 – Incidence de la perforation pour 1 000 insertions observée pendant un an dans l'ensemble de la cohorte de l'étude stratifiée en fonction de l'allaitement et du délai écoulé depuis l'accouchement au moment de l'insertion (femmes ayant déjà eu au moins un enfant)**

|  | Femmes qui allaitaient au moment de l'insertion          | Femmes qui n'allaitaient pas au moment de l'insertion     |
|--|--|---|
| Insertion ≤ 36 semaines après l'accouchement | 5,6<br>(IC à 95 % de 3,9 à 7,9;<br>n = 6 047 insertions) | 1,7<br>(IC à 95 % de 0,8 à 3,1;<br>n = 5 927 insertions)  |
| Insertion > 36 semaines après l'accouchement | 1,6<br>(IC à 95 % de 0,0 à 9,1;<br>n = 608 insertions)   | 0,7<br>(IC à 95 % de 0,5 à 1,1;<br>n = 41 910 insertions) |

Le risque de perforation peut être plus grand quand l'anatomie de l'utérus est anormale ou en présence d'un utérus rétroversé fixe.

Pour réduire le risque de perforation dans le postpartum, il ne faut pas insérer MIRENA moins de six semaines après l'accouchement ou avant que l'involution utérine soit terminée. En cas de retard de l'involution, on doit envisager d'attendre douze semaines après l'accouchement pour insérer le système. L'insertion de MIRENA immédiatement après un avortement survenant au premier trimestre n'accroît

pas le risque de perforation, mais en cas d'avortement survenant au deuxième trimestre, il faut attendre que l'involution utérine soit terminée avant d'insérer MIRENA.

Pour réduire le risque de perforation, il faut suivre à la lettre les directives d'insertion (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Directives d'insertion](#)).

Avant l'insertion de MIRENA, il faut informer la patiente du risque de perforation utérine, leur apprendre à reconnaître les symptômes qui peuvent survenir en cas de perforation, dont une douleur abdominale basse intense pouvant être associée à des saignements après l'insertion ou à la disparition ou au changement de la longueur des fils. Les femmes présentant des facteurs de risque élevé de perforation utérine doivent faire l'objet d'un suivi étroit. Pour connaître les résultats concernant les facteurs de risque de perforation utérine obtenus lors d'une autre vaste étude de cohorte rétrospective, voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

### ***Incrustation dans l'utérus***

MIRENA peut s'incruster dans le myomètre, ce qui peut en réduire l'efficacité contraceptive et entraîner une grossesse. En cas d'incrustation, il faut retirer MIRENA. Le retrait d'un système incrusté peut être difficile et exiger une chirurgie.

**Fécondité** : MIRENA n'a pas d'effet sur la fécondité ultérieure de la femme, la fécondité se normalisant dès le retrait de MIRENA (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – 10.2 Pharmacodynamie](#)).

### **Appareil cutané**

Des troubles de la peau et des tissus sous-cutanés ont été signalés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES – 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes/grossesse intra-utérine**

MIRENA est contre-indiqué chez les femmes qui sont enceintes ou croient l'être (voir aussi [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). En cas de grossesse pendant l'utilisation de MIRENA, le système doit être retiré, car la présence d'un système intra-utérin peut accroître le risque d'avortement ou de travail avant terme. Le retrait de MIRENA ou l'exploration de l'utérus peut causer un avortement spontané. En cas de grossesse intra-utérine chez une utilisatrice de MIRENA, il faut envisager les facteurs ci-dessous.

- a) Risque d'avortement septique
- b) Poursuite de la grossesse

Si MIRENA ne peut être retiré ou si la femme décide de ne pas le faire retirer, il faut lui dire que MIRENA accroît le risque de fausse couche, de septicémie et de travail et d'accouchement avant terme. La possibilité de grossesse ectopique doit être exclue. Il faut suivre la femme de près et lui dire de signaler tout symptôme anormal, tel que fièvre, frissons, crampes, douleur abdominale, saignements, pertes vaginales ou fuite de liquides.

- c) Effets à long terme et anomalies congénitales

On ne connaît pas les effets à long terme chez l'enfant quand une utilisatrice de MIRENA poursuit sa grossesse. Il y a eu peu de cas d'anomalies congénitales chez les enfants nés vivants. Chez des utilisatrices d'un SIU-LNG qui étaient tombées enceintes, il y a eu peu de cas de masculinisation des organes génitaux externes du fœtus femelle attribuables à l'exposition locale au lévonorgestrel.

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

L'utilisation de contraceptifs hormonaux n'est pas la méthode de contraception de premier choix pendant l'allaitement. Une étude publiée a révélé que pendant l'allaitement, 0,1 % de la dose quotidienne de lévonorgestrel pouvait être ingérée par le nourrisson. Bien que le lévonorgestrel ait été retrouvé dans le lait d'utilisatrices de MIRENA, il ne semble pas avoir eu d'effet défavorable sur la croissance et le développement de nourrissons dont la mère avait commencé à utiliser MIRENA six semaines après l'accouchement. Les contraceptifs qui ne contiennent qu'un progestatif ne semblent pas avoir d'effet sur la qualité du lait maternel ni sur la quantité de lait produite. On a toutefois signalé des cas isolés de baisse de production de lait chez les femmes utilisant MIRENA.

### 7.1.3 Enfants et adolescents

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** Faute de données, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

### 7.1.4 Personnes âgées

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Chez la majorité des femmes, les saignements menstruels sont modifiés après l'insertion de MIRENA. Avec le temps, la fréquence de l'aménorrhée et des saignements peu fréquents augmente, et la fréquence des saignements prolongés, irréguliers et fréquents baisse ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil génito-urinaire : Irrégularités des saignements](#); et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE – 10.2 Pharmacodynamie](#)).

La rubrique [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) parle des effets indésirables graves que sont la grossesse ectopique, la grossesse intra-utérine, la septicémie, le syndrome inflammatoire pelvien, la perforation, l'expulsion et les kystes de l'ovaire.

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Des données sur les effets indésirables du médicament ont été recueillies à l'échelle mondiale chez un total de 3 754 utilisatrices de MIRENA au cours de neuf essais cliniques sur la contraception (n = 3 422) et de dix essais cliniques sur la ménorragie (n = 332). La durée du traitement a varié d'un essai à l'autre, ayant été de trois mois à cinq ans pour les essais sur l'utilisation de MIRENA pour la ménorragie et d'un mois et demi à cinq ans pour les essais sur l'utilisation de MIRENA pour la contraception.

Les effets indésirables du médicament ont été plus courants au cours des quelques mois suivant l'insertion de MIRENA, mais se sont graduellement atténués par la suite. Le profil des effets indésirables du médicament a été le même pour les deux indications.

**Tableau 3 – Nombre et pourcentage de sujets ( $\geq 1,0$  %) ayant présenté des effets indésirables liés au traitement en fonction du terme privilégié <sup>Error! Reference source not found.</sup> – ensemble d’analyse intégral pour tous les essais sur la contraception et le traitement de la ménorragie par MIRENA**

| Classe de systèmes d’organes                                | N = 3 754<br>Très courant<br>( $\geq 10$ %)                     | N = 3 754<br>Courant<br>( $\geq 1$ % à $< 10$ %)   |
|---|---|--|
| Troubles gastro-intestinaux                                 |   | Douleur abdominale<br>Nausées<br>Douleur pelvienne   |
| Troubles généraux   |   | Douleur  |
| Infections et infestations                                  |   | Infection vaginale   |
| Lésions, intoxications et complications liées à l’insertion |   | Douleur liée à l’insertion   |
| Investigations  |   | Prise de poids   |
| Troubles de l’appareil locomoteur et du tissu conjonctif    |   | Douleur dorsale  |
| Troubles du système nerveux                                 |   | Maux de tête   |
| Troubles psychiatriques                                     |   | Dépression<br>Baisse de la libido<br>Nervosité   |
| Troubles de l’appareil reproducteur et des seins            | Aménorrhée<br>Hypoménorrhée<br>Trouble menstruel<br>Métrorragie | Douleur mammaire<br>Sensibilité des seins<br>Dysménorrhée<br>Hémorragie génitale<br>Complication liée aux dispositifs intra-utérins<br>Ménométrorragie<br>Ménorragie<br>Saignements menstruels irréguliers<br>Oligoménorrhée<br>Kyste de l’ovaire<br>Polyménorrhée<br>Pertes vaginales/génitales |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés              |   | Acné<br>Trouble de la peau   |

a Version 11,0 du dictionnaire MedDRA

N = nombre total de sujets

Remarque : Dans les comptes rendus originaux des essais, le rapport de causalité entre les effets indésirables et le traitement est qualifié comme suit : « affirmatif », « possible », « probable » ou « certain ».

Une étude distincte portant sur 362 femmes ayant utilisé MIRENA pendant plus de 5 ans a montré un profil d’effets indésirables cohérent au cours des années 6 à 8, comme le montre le [Tableau 3](#). À la fin de la huitième année d’utilisation, une aménorrhée et des saignements peu fréquents ont été observés par 34 % et 26 % des utilisatrices, respectivement; des saignements irréguliers sont survenus chez 10 % des utilisatrices, des saignements fréquents chez 3 % d’entre elles et des saignements prolongés chez 3 % d’entre elles. Dans cette étude, 9 % des femmes ont signalé une prise de poids en tant qu’effet indésirable; on ignore si cette prise de poids a été causée par MIRENA.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Sans objet

### 8.4 Résultats anormaux et examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Sans objet

### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables de MIRENA qui ont été signalés le plus souvent (c'est-à-dire chez plus de 10 % des utilisatrices) dans le cadre de la pharmacovigilance ont été hémorragies utérines/vaginales (dont hémorragies fréquentes, prolongées ou abondantes, microrragies, oligoménorrhée et aménorrhée) et kystes bénins de l'ovaire.

Au cours d'une importante étude de cohorte prospective, comparative et non interventionnelle (comportant une période de suivi d'un an) menée auprès d'utilisatrices de MIRENA et d'un DIU au cuivre (N = 61 448 femmes), l'incidence de la perforation a été de 1,3 (IC à 95 % de 1,1 à 1,6) pour 1 000 insertions dans l'ensemble de la cohorte de l'étude, de 1,4 (IC à 95 % de 1,1 à 1,8) pour 1 000 insertions dans la cohorte utilisant MIRENA et de 1,1 (IC à 95 % de 0,7 à 1,6) pour 1 000 insertions dans la cohorte utilisant un DIU au cuivre. Cette étude a démontré que l'allaitement au moment de l'insertion et l'insertion jusqu'à 36 semaines après l'accouchement sont des facteurs de risque indépendants de perforation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction sexuelle et reproduction : Perforation utérine](#)).

Les effets de l'allaitement et du moment de l'insertion du DIU après un accouchement sur les risques de perforation utérine et d'expulsion du DIU ont été évalués lors d'une grande étude de cohorte rétrospective (durée d'observation moyenne de 2 ans) menée auprès d'utilisatrices du SIU-LNG et de DIU au cuivre (N = 326 658 femmes). Les résultats de l'étude ont montré que le risque de perforation utérine était plus élevé chez les femmes dont le DIU avait été inséré  $\leq 6$  semaines après un accouchement. Les résultats de l'insertion immédiate (0 à 3 jours) après un accouchement sont limités en raison du nombre relativement faible d'insertions survenues pendant cette période. Les femmes qui allaitaient au moment de l'insertion présentaient un risque 33 % plus élevé de perforation (rapport des risques instantanés [RRI] corrigé : 1,33; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,07 à 1,64) que les femmes qui n'allaitaient pas au moment de l'insertion. Un risque de perforation utérine progressivement plus faible a été observé dans les différentes périodes au-delà de 6 semaines après l'accouchement, et ce, aussi bien chez les femmes qui allaitaient que chez celles qui n'allaitaient pas. Pour ce qui est du risque d'expulsion, l'étude a montré qu'il était plus élevé chez les femmes qui avaient des antécédents de règles abondantes de même que chez celles dont l'IMC était supérieur à la normale au moment de l'insertion; ce risque s'accroît graduellement à mesure que l'IMC augmente. L'étude a également montré que le risque d'expulsion est plus élevé dans les cas d'insertions réalisées immédiatement après l'accouchement (soit entre 0 et 3 jours après l'accouchement) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction sexuelle et reproduction; Expulsion](#)).

Les effets indésirables sont plus courants au cours des quelques mois suivant l'insertion de MIRENA; leur fréquence diminue avec le temps. Outre les effets indésirables observés au cours des essais cliniques, ceux ci-dessous ont été signalés chez des utilisatrices de MIRENA, mais un rapport de causalité avec MIRENA ne pouvait pas toujours être établi.

**Tableau 4 – Effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance**

|  |  |
|--|--|
| Troubles gastro-intestinaux :                      | ballonnement   |
| Troubles généraux et du point d'administration :   | expulsion, bris du dispositif  |
| Investigations :                                   | augmentation de la tension artérielle  |
| Troubles du système nerveux :                      | migraine   |
| Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : | cancer du sein, tension mammaire, mastalgie, douleur pelvienne, perforation utérine                |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :   | chloasma, hirsutisme, alopecie, hypersensibilité, dont rash, prurit, urticaire et œdème de Quincke |

Des cas de bris du dispositif ont été signalés avec MIRENA. Le bris est possible quand on insère ou retire MIRENA. Il faut localiser et retirer les pièces qui se sont détachées, ce qui peut exiger une chirurgie. Quand on retire MIRENA, il faut s'assurer que le dispositif est intact.

Depuis la commercialisation, on a signalé des cas isolés de baisse de production de lait chez les femmes utilisant un SIU-LNG.

Le partenaire pourrait sentir les fils du système pendant les rapports sexuels.

Les effets indésirables du médicament suivants ont été signalés au cours de l'insertion ou du retrait de MIRENA : douleur, saignements, réaction vaso-vagale liée à l'insertion avec étourdissements ou syncope. L'insertion et le retrait peuvent provoquer une crise d'épilepsie chez les patientes épileptique.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Il faut consulter les renseignements posologiques sur les médicaments concomitants pour cerner les interactions possibles.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

L'effet de MIRENA sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine n'a pas été étudié. Il faut dire à la patiente de ne pas prendre le volant ni utiliser de machines avant de savoir comment elle réagit à MIRENA.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune étude sur les interactions entre MIRENA et d'autres médicaments n'a été menée.

L'effet des contraceptifs hormonaux peut être altéré par les médicaments qui induisent les enzymes hépatiques, en particulier celles du cytochrome P<sub>450</sub>. L'influence de ces médicaments sur l'efficacité de MIRENA n'a pas été étudiée, mais on ne croit pas qu'elle soit importante en raison de l'action locale de MIRENA.

#### ***Substances qui accroissent la clairance du lévonorgestrel***

Les substances qui accroissent la clairance du lévonorgestrel comprennent la phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine et, possiblement, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits qui contiennent du millepertuis commun.

### ***Substances ayant des effets variables sur la clairance du lévonorgestrel***

Quand ils sont administrés avec des hormones sexuelles, de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC et inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidique peuvent augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques du progestatif.

### ***Substances qui réduisent la clairance du lévonorgestrel (inhibiteurs enzymatiques)***

Les inhibiteurs puissants et modérés des isoenzymes CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (p. ex. le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole et le voriconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. la clarithromycine et l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse, peuvent accroître les concentrations plasmatiques du progestatif.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

### **9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire**

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

### ***Prélèvements tissulaires***

Un pathologiste qui examine un prélèvement chirurgical ou effectue un test de Papanicolaou doit savoir si la patiente utilise MIRENA.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

MIRENA est un petit dispositif en polyéthylène en forme de T dont la tige verticale est à l'intérieur d'un réservoir cylindrique qui contient du lévonorgestrel ([Figure 10](#)). MIRENA est une méthode de contraception réversible à action prolongée (MCRAP). Une fois inséré dans l'utérus, MIRENA libère le lévonorgestrel de façon continue pendant au maximum 8 ans. Comme le système est dans l'utérus, la dose quotidienne peut être très faible, l'hormone étant libérée directement dans l'organe cible. MIRENA contient au total 52 mg de lévonorgestrel. Le taux de libération *in vivo* du lévonorgestrel 24 jours après l'insertion est d'environ 21 mcg par jour, diminuant continuellement pour atteindre environ 19 mcg par jour après 1 an, 11 mcg par jour après 5 ans et 7 mcg par jour après 8 ans d'utilisation (voir [Tableau 7](#)). MIRENA ne contient aucun œstrogène.

**Figure 10 : MIRENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel)**

dispositif en forme de T fait de polyéthylène

réservoir cylindrique contenant le lévonorgestrel

fils en polyéthylène



## 10.2 Pharmacodynamie

L'action contraceptive de MIRENA est surtout attribuable à l'effet progestatif qu'exerce le lévonorgestrel sur la cavité utérine. Le lévonorgestrel a un puissant effet antiprolifératif sur l'endomètre et produit un épaissement de la glaire cervicale qui empêche le passage des spermatozoïdes dans le canal cervical. Il inhibe l'ovulation chez certaines femmes. Les essais cliniques sur MIRENA ont été menés surtout auprès de femmes de plus de 18 ans ayant déjà eu au moins un enfant. Au cours de ces essais, qui ont porté sur plus de 7 600 années-femmes, l'indice de Pearl global a été de 0,11 et les taux de grossesse cumulatifs bruts pendant une période de cinq ans ont été de 0 à 1,2 pour 100 femmes.

Après le retrait de MIRENA, les règles se normalisent rapidement. Au cours des essais cliniques, après cinq années d'utilisation, la morphologie de l'endomètre s'est normalisée dans un délai d'un à trois mois après le retrait de MIRENA. MIRENA n'a pas d'effet sur la fécondité ultérieure de la femme, la fécondité se normalisant dès le retrait de MIRENA. Des femmes ayant demandé à leur professionnel de la santé de retirer MIRENA parce qu'elles voulaient concevoir ont été suivies pendant 24 mois. Pendant la période de 24 mois, près de 90 % des femmes sont tombées enceintes.

Au cours des quelques mois suivant l'insertion du système, il y a une réduction graduelle de la durée et du volume des saignements menstruels et des pertes de sang. Par la suite, certaines femmes ont des règles régulières peu abondantes tandis que d'autres présentent une oligoménorrhée ou une aménorrhée.

Il y a des saignements prolongés ou irréguliers chez respectivement 22 % et 67 % des femmes au cours des 90 jours suivant l'insertion post-menstruelle de MIRENA et chez respectivement 3 et 19 % des femmes à la fin de la première année. En outre, il y a une aménorrhée ou des saignements peu fréquents chez respectivement 0 et 11 % des femmes au cours des 90 premiers jours, mais chez respectivement 16 et 57 % des femmes à la fin de la première année ([Tableau 5](#)). On a montré qu'une réduction des saignements produit une augmentation des taux d'hémoglobine et de ferritine sériques chez les femmes présentant une anémie provoquée par des saignements menstruels abondants.

**Tableau 5 – Pourcentage des patients respectant les critères associés aux divers profils de saignements au cours des 90 premiers jours et après 1 année**

| <b>MIRENA</b>             | <b>90 premiers jours</b> | <b>Après 1 année</b> |
|---------------------------|--------------------------|----------------------|
| Aménorrhée                | 0 %                      | 16 %                 |
| Saignements peu fréquents | 11 %                     | 57 %                 |
| Saignements fréquents     | 13 %                     | 1 %                  |
| Saignements prolongés     | 22 %                     | 3 %                  |
| Saignements irréguliers   | 67 %                     | 19 %                 |

Les saignements menstruels ont été étudiés au cours des 12 mois suivant l'insertion de MIRENA chez 1 495 femmes inscrites à un essai clinique. Le nombre total moyen de jours où il y a eu des saignements vaginaux ou des microrragies a baissé : il était de 16,1 au cours du premier mois et de 3,8 au cours du 12<sup>e</sup> mois (voir [Tableau 6](#)).

**Tableau 6 – Nombre total de jours où il y a eu des saignements vaginaux/microrragies au cours des 12 mois suivant l’insertion de MIRENA**

| Intervalle (tranches de 30 jours) |       |       |       |        |         |         |         |         |         |         |         |         |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|                                   | Jours |       |       |        |         |         |         |         |         |         |         |         |
|                                   | 1-30  | 31-60 | 61-90 | 91-120 | 121-150 | 151-180 | 181-210 | 211-240 | 241-270 | 271-300 | 301-330 | 331-360 |
| N                                 | 1 495 | 1 472 | 1 422 | 1 297  | 1 237   | 1 199   | 1 168   | 1 142   | 1 113   | 1 079   | 1 055   | 988     |
| moyenne                           | 16,1  | 11,2  | 8,5   | 7,1    | 6,4     | 5,8     | 5,2     | 4,8     | 4,5     | 4,3     | 4,1     | 3,8     |

L'altération des saignements menstruels observée chez les utilisatrices de MIRENA résulte de l'action directe du lévonorgestrel sur l'endomètre et non de la suppression du cycle ovulatoire. Il n'y a pas de différence nette en ce qui a trait au développement folliculaire, à l'ovulation ou à la production d'estradiol et de progestérone entre des femmes chez qui les saignements sont différents. La fonction ovarienne est normale et les concentrations d'estradiol se maintiennent même chez les utilisatrices de MIRENA qui sont aménorrhéiques.

L'effet de MIRENA sur la fonction ovarienne dépend des concentrations plasmatiques de lévonorgestrel. Bien qu'elles varient beaucoup d'une femme à l'autre, les concentrations plasmatiques demeurent relativement constantes chez une même femme. Chez certaines utilisatrices de MIRENA, on observe des cycles ovulatoires normaux, tandis que chez d'autres, on observe des cycles anovulatoires avec une certaine inhibition de la production d'estradiol, une anovulation avec une activité folliculaire marquée ou une ovulation avec une phase lutéale inadéquate. Il y a en général une corrélation entre des cycles anovulatoires et une augmentation des concentrations plasmatiques de lévonorgestrel, de tels cycles étant plus courants au cours de la première année d'utilisation de MIRENA. Des kystes fonctionnels de l'ovaire peuvent apparaître chez toute femme par suite de l'arrêt du développement folliculaire préovulatoire et sont associés aux contraceptifs ne contenant qu'un progestatif.

L'histologie de l'endomètre a été examinée au cours d'études cliniques sur la libération de lévonorgestrel à raison de 10 à 40 mcg/jour. Chez des sujets ayant été exposés de façon continue au lévonorgestrel pendant 3 à 84 mois, il y a eu une atrophie des glandes endométriales et une décidualisation du stroma pendant toute la durée de l'exposition. Une inflammation locale et une nécrose focale compatibles avec l'administration intra-utérine ont été observées.

Au cours d'une étude, on a évalué l'histologie du col de l'utérus en examinant les frottis cervicaux chez 1 355 utilisatrices de MIRENA pendant une période de cinq ans. Il y avait une dysplasie du col de l'utérus modérée ou grave selon un total de douze frottis. D'importantes études multicentriques n'ont pas permis de déceler de différences pour ce qui est de la cytologie du col utérin entre les utilisatrices de MIRENA et les utilisatrices de dispositifs intra-utérins au cuivre.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption

En raison de la libération intra-utérine du lévonorgestrel, le médicament est absorbé dans la grande circulation. La disponibilité systémique du lévonorgestrel libéré est de plus de 90 %. Le [Tableau 7](#) présente la vitesse de libération *in vivo* estimée du lévonorgestrel par MIRENA à divers moments.

**Tableau 7 – Vitesses de libération *in vivo* estimées du LNG par MIRENA**

| Moment                       | Vitesse de libération <i>in vivo</i> estimée<br>[microgrammes/jour] |
|------------------------------|---|
| 24 jours après l'insertion   | 21  |
| 1 an après l'insertion       | 19  |
| 3 ans après l'insertion      | 14  |
| 5 ans après l'insertion      | 11  |
| <b>Moyenne pendant 5 ans</b> | <b>15</b>   |
| 8 ans après l'insertion      | 7   |
| <b>Moyenne pendant 8 ans</b> | <b>13</b>   |

Le lévonorgestrel peut être décelé dans le sérum/plasma une heure après l'insertion de MIRENA. La concentration maximale est atteinte en deux semaines après l'insertion et s'élève à environ 180 pg/mL (CV de 38,3 %). Après l'insertion intra-utérine de MIRENA, le taux de libération *in vivo* du lévonorgestrel est de 21 mcg par jour 24 jours après l'insertion. Comme il y a un ralentissement de la libération, la concentration sérique/plasmatisque géométrique de lévonorgestrel diminue continuellement, comme indiqué dans le [Tableau 8](#).

**Tableau 8 – Concentrations plasmatiques estimées totales de LNG**

| Temps après l'insertion | Concentration plasmatique totale de LNG [pg/mL]<br>(géométrique (CV en %)) |
|-------------------------|--|
| 24 jours                | 175 (37,6)   |
| 2 mois                  | 169 (37,1)   |
| 1 an                    | 159 (37,4)   |
| 3 ans                   | 139 (37,8 %)   |
| 5 ans                   | 123 (38,2 %)   |
| 8 ans                   | 100 (39,9 %)   |

Comme les concentrations plasmatiques du progestatif sont faibles, ses effets généraux sont réduits au minimum.

#### **Distribution**

Le lévonorgestrel se lie à l'albumine sérique et à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG). La distribution relative (lévonorgestrel libre, lié à l'albumine et lié à la SHBG) dépend de la concentration sérique de SHBG. Moins de 2 % de la concentration sérique totale est présente sous forme de stéroïde libre. Le lévonorgestrel a une forte affinité de liaison pour la SHBG. Par conséquent, les changements de la concentration sérique de SHBG entraînent une augmentation (à de plus fortes concentrations de SHBG) ou une réduction (à de plus faibles concentrations de SHBG) de la concentration sérique totale de lévonorgestrel. La concentration de SHBG a baissé d'environ 20 % en moyenne pendant deux mois suivant l'insertion de MIRENA et est demeurée stable par la suite, n'augmentant que légèrement jusqu'à la fin des 8 années d'utilisation.

Le volume de distribution apparent moyen du lévonorgestrel est d'environ 106 L.

#### **Métabolisme**

Le lévonorgestrel est fortement métabolisé. Les plus importantes voies métaboliques sont la réduction du groupe  $\Delta 4$ -3-oxo et l'hydroxylation en positions  $2\alpha$ ,  $1\beta$  et  $16\beta$ , suivies de la conjugaison. La CYP3A4 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme oxydatif du lévonorgestrel. Les données *in vitro* disponibles semblent indiquer que les réactions de biotransformation médiée par le CYP pourraient être peu pertinentes pour le lévonorgestrel par rapport à la réduction et à la conjugaison.

La demi-vie sérique terminale du lévonorgestrel est de 14 à 20 heures après l'administration d'une seule dose.

#### **Élimination**

Le lévonorgestrel est éliminé sous forme de métabolites à peu près dans la même proportion dans l'urine et les fèces. Les métabolites ont peu ou pas d'effet pharmacologique. Le principal métabolite urinaire est le tétrahydronorgestrel, qui représente environ 25 % de la radioactivité retrouvée dans l'urine après l'administration de lévonorgestrel radio-marqué. Une étude publiée a montré que pendant

l'allaitement, 0,1 % de la dose quotidienne de lévonorgestrel administrée à la mère pourrait être ingérée par le nourrisson.

### Populations et pathologies particulières

- **Enfants et adolescents (< 18 ans)** : Les essais cliniques contrôlés ont été menés surtout auprès de femmes de plus de 18 ans ayant déjà eu au moins un enfant. MIRENA n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles.
- **Personnes âgées** : MIRENA n'a pas été étudié chez les femmes de plus de 65 ans
- **Sexe** : MIRENA est destiné aux femmes en âge de procréer.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent**
  - **Grossesse** : MIRENA n'est pas indiqué chez les femmes enceintes (voir aussi [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – 7.1 Populations particulières : 7.1.1 Femmes enceintes/grossesse intra-utérine](#)).
  - **Allaitement** : Les contraceptifs qui ne contiennent qu'un progestatif ne semblent pas avoir d'effet sur la qualité du lait maternel ni sur la quantité de lait produite (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – 7.1 Populations particulières : 7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).
- **Insuffisance hépatique** : MIRENA est contre-indiqué chez les femmes qui présentent une hépatopathie aiguë ou une tumeur hépatique (voir aussi [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- **Insuffisance rénale** : MIRENA n'a pas été étudié chez les femmes présentant une insuffisance rénale.
- **Obésité** : Le risque d'expulsion est accru chez les femmes dont l'IMC est supérieur à la normale au moment de l'insertion; ce risque augmente progressivement avec l'augmentation de l'IMC (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction sexuelle et reproduction : Expulsion](#)).

### 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C). Ne pas exposer à l'humidité ni au soleil.

Garder hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

Une fois retiré de l'utérus, le système MIRENA doit être traité comme un déchet biologique dangereux. Il ne faut pas que la quantité d'hormone qui reste dans le système passe dans le réseau d'alimentation en eau ni dans le réseau d'égouts.

### 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Le maniement de MIRENA doit se faire de façon aseptique. Une fois retiré de l'utérus, le système MIRENA doit être traité comme un déchet biologique dangereux.

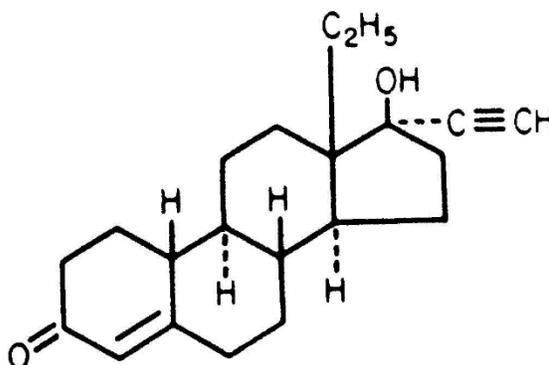
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

|   |   |
|---|---|
| <b>Dénomination commune :</b>                     | lévonorgestrel  |
| <b>Nom chimique :</b>                             | 18,19-dinorprégn-4-èn-20-yn-3-one,13-éthyl-17-hydroxy-,(17α)(-) |
| <b>Formule moléculaire et masse moléculaire :</b> | $C_{21} H_{28} O_2$<br>312,45                                   |

#### Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques :

Le lévonorgestrel est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé qui est pratiquement insoluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'éthanol, les huiles végétales, le chloroforme, l'éther et les solutions alcalines. L'intervalle de fusion est de 232 à 239 °C.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### Contraception

Les études cliniques ont systématiquement démontré la grande efficacité contraceptive de MIRENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel). L'efficacité contraceptive de MIRENA a été étudiée au cours de trois études cliniques auxquelles ont participé un total de 2 379 femmes. Au cours d'une étude ayant comparé MIRENA (n = 1 821) à un dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre (n = 937) pendant une période de cinq ans, l'indice de Pearl a été de 0,09 pour MIRENA et de 1,26 pour le DIU au cuivre. Après la fin de cette étude, 168 femmes du groupe ayant utilisé MIRENA ont été inscrites à une deuxième étude clinique et porté un nouveau système MIRENA pendant quatre ans. Après 6 404 mois-femmes d'expérience, l'indice de Pearl était de 0 (zéro). Au cours de la troisième étude sur MIRENA, qui n'était pas comparative, menée pendant cinq ans auprès de 390 femmes, l'indice de Pearl a été de 0,24. Les données réunies des trois études cliniques portent sur 91 133 mois-femmes d'expérience. Au total, il y a

eu huit grossesses, ce qui donne un indice de Pearl de 0,11 et représente une efficacité d'environ 99,9 %.

L'efficacité contraceptive de MIRENA au-delà d'une durée d'utilisation de 5 ans a été étudiée dans le cadre de l'étude *MIRENA Extension Trial*, une étude multicentrique, ouverte et non contrôlée menée aux États-Unis. L'étude a porté sur des femmes âgées de 18 à 35 ans qui utilisaient MIRENA depuis au moins 4,5 ans et pas plus de 5 ans au moment de leur inscription. La population était composée de 362 femmes utilisant MIRENA. Parmi elles, 47,2 % étaient nullipares. Les femmes étaient majoritairement blanches (75,4 %), 14,1 % étaient noires ou afro-américaines et 2,5 % étaient asiatiques. Elles pesaient entre 38,5 et 163,5 kg (poids moyen de 75,6 kg) et l'IMC moyen était de 27,9 kg/m<sup>2</sup> (entre 15,4 et 57,7 kg/m<sup>2</sup>).

Le taux de grossesse, exprimé sous forme d'indice de Pearl (IP) a été le critère d'évaluation principal utilisé pour mesurer l'efficacité contraceptive. L'IP était basé sur des cycles d'exposition de 28 jours; les cycles évaluables excluaient ceux pour lesquels une méthode de contraception supplémentaire avait été utilisée, sauf si une grossesse était survenue au cours de ce cycle. L'IP pour la 6<sup>e</sup> année d'utilisation, basé sur une grossesse survenue au cours de la 6<sup>e</sup> année et dans les 7 jours suivant le retrait ou l'expulsion de MIRENA et 3 870 cycles évaluables, était de 0,34 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % égale à 1,88. L'IP pour la 7<sup>e</sup> année d'utilisation, basé sur une grossesse survenue au cours de la 7<sup>e</sup> année et dans les 7 jours suivant le retrait ou l'expulsion de MIRENA et 3 232 cycles évaluables, était de 0,40 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % égale à 2,25. L'IP pour la 8<sup>e</sup> année d'utilisation, basé sur l'absence de grossesse survenant au cours de la 8<sup>e</sup> année et dans les 7 jours suivant le retrait ou l'expulsion de MIRENA et 2 534 cycles évaluables, était de 0,00 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % égale à 1,90.

Le taux de grossesse cumulé à 3 ans pour les années 6, 7 et 8 a été estimé par la méthode de Kaplan-Meier. Sur la base de 2 grossesses (1 au cours de l'année 6 et 1 au cours de l'année 7) et de 10 216 cycles d'exposition, le taux de grossesse cumulé à la fin de la période de 3 ans d'utilisation prolongée (années 6, 7 et 8) était de 0,68 % avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % égale à 2,71 %.

### **Traitement de la ménorragie idiopathique**

L'étude de base sur la ménorragie était multicentrique, prospective, contrôlée par substance active et avec répartition aléatoire. Elle a été menée auprès de femmes réparties au hasard pour être traitées par MIRENA ou par l'acétate de médroxyprogestérone (AMP; 10 mg par voie orale une fois par jour pendant dix jours de suite à compter du 16<sup>e</sup> jour de chaque cycle menstruel) pendant six cycles. On a inscrit à l'étude des femmes ayant un cycle menstruel normal de 21 à 35 jours et des saignements de retrait, et chez qui le volume des saignements menstruels (VSM) était d'au moins 80 mL au départ. L'efficacité des deux traitements a été démontrée au moyen de la méthode objective de l'hématine alcaline pour la mesure du VSM. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le changement absolu du VSM à la fin de l'étude par rapport au départ et la proportion des femmes chez qui le traitement avait réussi. On considérait que le traitement avait réussi si le VSM à la fin de l'étude était de moins de 80 mL et avait baissé d'au moins 50 % par rapport au départ.

**Tableau 9 – Résumé des données démographiques des sujets de l'étude de base sur la ménorragie**

| N° d'étude | Plan de l'étude   | Médicament à l'étude   | Durée    | Nombre de sujets <sup>a</sup> | Âge moyen (plage)         |
|------------|---|--|----------|-------------------------------|---------------------------|
| 309849     | Étude multicentrique ouverte, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles | Produit étudié :<br>MIRENA, 52 mg (20 mcg/24 heures)   | 6 cycles | N = 82                        | 38,3 ans<br>(26 à 50 ans) |
|            |   | Comparateur :<br>acétate de médroxyprogestérone, 10 mg p.o. une fois par jour pendant 10 jours de suite à compter du 16 <sup>e</sup> jour du cycle menstruel | 6 cycles | N = 83                        | 39,3<br>(26 à 53 ans)     |

p.o. = par voie orale

a ensemble d'analyse intégral

#### 14.2 Résultats des études

MIRENA s'est révélé supérieur à l'AMP pour ce qui est de la réduction du VSM à la fin de l'étude par rapport au départ ( $p < 0,001$ ) (voir [Tableau 10](#)). La proportion des sujets chez qui le traitement a réussi statistiquement et cliniquement favorisé le groupe traité par MIRENA (voir [Tableau 11](#)).

**Tableau 10 – MIRENA par rapport à l'AMP : changement absolu du VSM à la fin de l'étude par rapport au départ – étude 309849, EAI**

| Groupe de traitement | N  | VSM médian au départ (mL) [écart] | VSM médian à la fin de l'étude (mL) [écart] | Changement à la fin de l'étude par rapport au départ (mL) [écart] | Valeur p <sup>a</sup> entre les groupes traités |
|----------------------|----|-----------------------------------|---|---|---|
| MIRENA               | 79 | 147,96<br>[68,3 à 431,4]          | 7,10<br>[0,0 à 1435,6]                      | -128,78<br>[-393,6 à 1242,2 <sup>b</sup> ]                        | p < 0,001                                       |
| AMP                  | 81 | 154,20<br>[63,4 à 456,0]          | 121,47<br>[0,0 à 437,7]                     | -17,77<br>[-271,5 à 78,6]   |   |

EAI = ensemble d'analyse intégral; AMP = comprimés d'acétate de médroxyprogestérone; N = nombre de sujets; ensemble d'analyse primaire pour l'efficacité

a Test statistique : test de Wilcoxon. Le seuil de signification du test statistique est de 0,05 (bilatéral).

b Chez un sujet, il y a eu des saignements abondants auxquels on a attribué l'expulsion de MIRENA.

**Tableau 11 – MIRENA par rapport à l'AMP : proportion des sujets chez qui le traitement a réussi<sup>a</sup> – étude 309849, EAI**

| Critère                         | MIRENA<br>N = 82<br>(n) [%] | AMP<br>N = 83<br>(n) [%] | Différence entre les traitements (%) | IC à 95 %     | Valeur p <sup>b</sup> entre les groupes traités |
|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------------|---------------|---|
| Réussite du traitement          | 67 (84,8 %)                 | 18 (22,2 %)              | 62,59                                | 50,56 à 74,61 | p < 0,001                                       |
| VSM à la fin de l'étude < 80 mL | 71 (87,7 %)                 | 24 (29,6 %)              | 58,02                                | 45,77 à 70,28 | p < 0,001                                       |

| Critère  | MIRENA<br>N = 82<br>(n) [%] | AMP<br>N = 83<br>(n) [%] | Différence entre<br>les traitements<br>(%) | IC à 95 % | Valeur p <sup>b</sup> entre les<br>groupes traités |
|--|-----------------------------|--------------------------|--|-----------|--|
| Baisse du VSM à la fin de l'étude > 50 % par rapport au départ | 67 (84,8 %)                 | 22 (27,2 %)              | 57,65                                      | 45,14     | p < 0,001  |

IC = intervalle de confiance; EAI = ensemble d'analyse intégral, ensemble d'analyse primaire pour l'efficacité;

AMP = comprimés d'acétate de médroxyprogestérone; N = nombre de sujets

a Réussite du traitement : VSM < 80 mL à la fin de l'étude et baisse du VSM à la fin de l'étude > 50 % par rapport au départ.

b Test statistique : test du chi carré de Pearson. Le seuil de signification du test statistique est de 0,05 (bilatéral).

### Taux de poursuite du traitement

Au cours d'un essai clinique de cinq ans mené auprès de 390 femmes, le taux de poursuite du traitement par MIRENA a été de 56 %. Le désir d'avoir un enfant était la principale raison de l'arrêt du traitement par MIRENA (environ 20 % de tous les cas d'arrêt du traitement), les autres étant médicales (surtout troubles hormonaux et menstruels et douleur).

### Renseignements généraux

Le tableau ci-dessous donne les taux de grossesse typiques associés à diverses méthodes de contraception, ainsi qu'à l'absence de méthode de contraception, c'est-à-dire le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes au cours de la première année d'utilisation.

**Tableau 12 – Nombre de grossesses pour 100 femmes au cours de la 1re année d'utilisation**

|  |            |
|--|------------|
| Système intra-utérin (SIU) hormonal                      | Moins de 1 |
| Dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre                  | Moins de 1 |
| Implant sous-cutané                                      | Moins de 1 |
| Injection de progestérone                                | 6          |
| Contraceptif hormonal combiné (pilule, timbre ou anneau) | 9          |
| Diaphragme   | 12         |
| Condom masculin  | 18         |
| Condom féminin   | 21         |
| Éponge, spermicide                                       | 12 à 28    |
| Méthode du retrait                                       | 22         |
| Planification familiale naturelle                        | 24         |
| Pas de méthode de contraception                          | 85         |

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Des études de toxicologie ont été effectuées sur toutes les composantes de MIRENA : le polymère non chargé, le réservoir libérant le lévonorgestrel, le tube recouvrant le réservoir, le dispositif en forme de T fait de polyéthylène et les fils en polyéthylène.

Le polymère non chargé est la polydiméthylsiloxane (PDMS) après catalyse par le peroxyde. Le polymère non chargé est mélangé avec une quantité égale de lévonorgestrel afin de former le réservoir libérant

du lévonorgestrel. Le polymère non chargé est aussi mélangé avec une silice colloïdale inerte pour former le tube qui recouvre le réservoir de lévonorgestrel et détermine la vitesse de libération du lévonorgestrel de MIRENA.

### **Toxicologie aiguë**

Chez la souris, le test d'injection systémique USP effectué avec le polymère non chargé, le tube recouvrant le réservoir, le dispositif en forme de T et les fils n'a pas mis en évidence de signes de toxicité.

### **Pouvoir mutagène**

Le pouvoir mutagène d'extraits du polymère non chargé, du tube recouvrant le réservoir, du dispositif en forme de T et des fils a été évalué par les tests *in vitro* et *in vivo* suivants : mutation génique inverse *in vitro* dans quatre souches de *Salmonella typhimurium* et une souche d'*Escherichia coli*, test de mutation au locus TK sur cellules L5178Y du lymphome murin *in vitro*, aberrations chromosomiques dans des lymphocytes du sang périphérique humain *in vitro* et induction de micronoyaux dans la moelle osseuse murine.

Les extraits du polymère non chargé n'ont pas exercé d'activité mutagène ou clastogène *in vitro* ni produit de modifications chromosomiques ou autres altérations de la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques *in vivo* après l'administration par voie intrapéritonéale chez la souris.

Des extraits salins et aqueux du réservoir libérant le lévonorgestrel ont donné des résultats négatifs, sauf pour le test d'aberrations chromosomiques sur des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Le traitement de cultures de cellules CHO par la plus forte dose d'extraits de diméthylsulfoxyde (DMSO) du réservoir libérant le lévonorgestrel, lesquels étaient aussi précipitants, a produit une légère augmentation du nombre de cellules porteuses d'aberrations (attribuée à la polyploïdie) dans une seule culture au moment de l'échantillonnage des 20<sup>e</sup> et 44<sup>e</sup> heures au cours de la deuxième de deux expériences indépendantes. Le lévonorgestrel pur n'a pas eu de pouvoir mutagène ni clastogène au cours d'aucun des tests. Aucune activité clastogène n'a été mise en évidence dans des extraits salins ou d'huile d'arachide par le test *in vivo* du micronoyau de souris. Les résultats de ces études indiquent qu'il est très improbable que les matériaux utilisés dans le réservoir libérant le lévonorgestrel de MIRENA causent des défauts génétiques chez l'humain dans les conditions d'utilisation clinique.

Des extraits salins et non aqueux du dispositif en forme de T contenant du polyéthylène basse densité (et 20 à 24 % de sulfate de baryum) et des fils contenant du polyéthylène haute densité (et 1 % d'oxyde de fer) n'ont pas eu de pouvoir mutagène ni clastogène *in vitro* et n'ont pas produit de modifications chromosomiques ou autres altérations de la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques *in vivo* après l'administration par voie intrapéritonéale chez la souris.

### **Études sur la tolérabilité locale**

La biocompatibilité d'extraits salins et non aqueux du polymère non chargé, du tube recouvrant le réservoir, du dispositif en forme de T et des fils a été évaluée par les tests *in vitro* et *in vivo* suivants : test de cytotoxicité sur fibroblastes murins, test de maximisation chez le cobaye, test intracutané chez le lapin, test d'injection systémique chez la souris, recherche des pyrogènes, test d'implantation musculaire chez le lapin et test d'hémolyse.

Les résultats de ces tests ont indiqué que la biocompatibilité du polymère non chargé et du tube recouvrant le réservoir était acceptable. Aucune cytotoxicité ni hémolyse remarquable n'a été observée. Il n'y a pas eu de signe d'hypersensibilité de contact différée, d'irritation intracutanée au point

d'injection ni de signes cliniques de toxicité généralisée liée au produit testé, dont de pyrogénicité, après le traitement par des extraits salins ou d'huile de sésame.

Au cours du test d'implantation musculaire sur le polymère non chargé, une très mince capsule a été observée sur les implants testés et sur un des implants témoins négatifs, ce qui était en corrélation avec des changements microscopiques mineurs (nombre faible ou modéré de cellules inflammatoires) tant dans les implants testés que dans les implants témoins, et indique que le polymère non chargé était bien toléré.

Un résultat semblable a été obtenu au cours du test d'implantation musculaire sur le tube recouvrant le réservoir : la très mince capsule décelée à la nécropsie, le 90<sup>e</sup> jour, sur les implants testés et les implants témoins était en corrélation avec des changements microscopiques mineurs (fibrose), ce qui indique que le tube recouvrant le réservoir était bien toléré.

Pour ce qui est du dispositif en forme de T fait de polyéthylène basse densité, aucune cytotoxicité ni hémolyse remarquable n'a été observée *in vitro*. Il n'y a pas eu de signe d'hypersensibilité de contact différée, d'irritation intracutanée au point d'injection ni de signes cliniques de toxicité généralisée liée au produit testé, dont de pyrogénicité, après le traitement par des extraits salins ou d'huile de sésame. Au cours du test d'implantation musculaire sur le dispositif en forme de T, la très mince capsule décelée à la nécropsie, le 90<sup>e</sup> jour, sur un des implants testés était en corrélation avec des changements microscopiques mineurs (fibrose minime ou légère, nécrose minime et hémorragie minime). Avec les fils, le même test a mis en évidence une mince capsule sur les implants testés et les implants témoins négatifs USP en plastique à la nécropsie, le 90<sup>e</sup> jour, laquelle était en corrélation avec des observations histologiques mineures (fibrose minime ou légère). Ces résultats indiquent que tant le dispositif en forme de T que les fils étaient bien tolérés.

### **Toxicité chronique**

Une étude d'un an sur la toxicité intra-utérine de MIRENA a été menée sur des guenons rhésus au moyen d'une version modifiée (plus petite) du système libérant 12,3 mcg de lévonorgestrel par jour. Les matières premières de ce système étaient les mêmes que celles du système MIRENA, sauf que la polydiméthylsiloxane était catalysée par le 2-éthylhexoate d'étain plutôt que par le peroxyde. Le système a causé une suppression de l'ovulation chez quatre des huit guenons, a réduit le poids de l'utérus et a produit la décidualisation prévue de l'endomètre. La morphologie cervicale était dans les limites de la normale et il y avait une légère réduction du temps de céphaline (aussi observée quand on avait inséré un dispositif inerte chez les guenons). Les concentrations plasmatiques de lévonorgestrel ont été de 0,1 à 0,4 ng/mL.

Dans l'ensemble, il n'y a pas eu de différence significative entre les guenons porteuses d'un système intra-utérin libérant du lévonorgestrel et celles portant un système intra-utérin inerte.

### **Toxicologie – reproduction et développement**

Une version modifiée (plus petite) de MIRENA a été utilisée au cours d'une étude de toxicologie de la reproduction chez des lapines. Il était composé d'un cylindre (de 2,4 mm de diamètre et 7 mm de long) à l'intérieur duquel il y avait un réservoir (5 mm) contenant 12 mg de lévonorgestrel mélangé à de la polydiméthylsiloxane et recouvert d'une membrane en polydiméthylsiloxane assurant la libération contrôlée du médicament. Le lévonorgestrel a été libéré à raison de 3,5 mcg par jour. Un système a été inséré dans chaque corne utérine des lapines gravides.

Le traitement n'a pas eu d'effet indésirable sur les paramètres liés aux portées, comme le poids, la pathologie macroscopique et le développement embryonnaire ou fœtal. Chez une des lapines du groupe

de traitement, une hémorragie de l'endomètre a été observée au moment de la césarienne. Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été signalé.

### **Pharmacologie détaillée**

Le lévonorgestrel est un dérivé de la 19-nortestostérone qui exerce de puissants effets progestatifs, mais qui n'a pas d'activité œstrogénique significative.

Chez des lapines, on a observé des signes de modifications de l'endomètre après l'administration par voie sous-cutanée de 0,01 mg de lévonorgestrel, ce qui correspond à 2 mcg/kg/jour. Ces modifications sont aussi mises en évidence par l'examen histologique quand le lévonorgestrel est administré par voie orale à des doses allant de 0,03 à 0,3 mg, ce qui correspond à environ 6 à 60 mcg/kg/jour.

Chez des rates gravides ovariectomisées au cours des quatre jours suivant la conception, l'administration par voie sous-cutanée de 0,002 mg de lévonorgestrel a permis le maintien des blastocystes. L'activité anti-œstrogénique ou progestative du lévonorgestrel a aussi été démontrée dans divers modèles de rats et de souris. Le lévonorgestrel est significativement plus puissant que la progestérone et environ 83 fois plus puissant que l'acétate de chlormadinone.

Le lévonorgestrel n'a pas d'activité œstrogénique significative et des effets androgéniques ne sont décelables qu'avec de fortes doses. Le lévonorgestrel a aussi influé sur la fonction gonadotrope de l'antéhypophyse au cours de toutes les expériences.

Comme d'autres progestatifs, le lévonorgestrel, administré à des doses relativement élevées, accroît l'insulinosécrétion chez le rat et le chien.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr MIRENA®

#### Système intra-utérin libérant du lévonorgestrel

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser **MIRENA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **MIRENA** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Les contraceptifs hormonaux, y compris MIRENA, **NE CONFÈRENT AUCUNE PROTECTION** contre les infections transmissibles sexuellement (ITS), y compris le VIH/SIDA. Pour vous protéger contre les ITS, vous pouvez utiliser des condoms avec MIRENA.
- La cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Parlez à votre professionnel de la santé des risques du tabagisme.
- MIRENA peut s'incruster dans la paroi de l'utérus ou encore la percer. En cas de graves douleurs abdominales ou pelviennes, accompagnées ou non de saignements vaginaux, communiquez avec votre professionnel de la santé sans tarder.

#### Pourquoi utilise-t-on MIRENA?

MIRENA est utilisé chez les femmes :

- pour la contraception pendant au maximum 8 ans
- pour le traitement des saignements menstruels abondants inexplicables pendant un maximum de 5 ans chez les femmes qui :
  - peuvent utiliser une méthode contraceptive hormonale et
  - qui ont eu leurs premières règles (c'est ce qu'on appelle la ménarche).

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

#### Comment MIRENA agit-il?

MIRENA est un système intra-utérin (SIU) qui est inséré dans l'utérus par un professionnel de la santé. MIRENA agit en libérant lentement une petite quantité d'une hormone appelée « lévonorgestrel » directement dans l'utérus chaque jour. Le lévonorgestrel est semblable à une hormone sexuelle produite par l'organisme. De nombreuses pilules anticonceptionnelles contiennent du lévonorgestrel.

MIRENA peut prévenir la grossesse de diverses façons :

- en réduisant l'épaississement mensuel normal de la muqueuse de l'utérus
- en épaississant le mucus du col de l'utérus (ce qui entrave le passage des spermatozoïdes dans le col de l'utérus)
- en entravant le mouvement et la fonction des spermatozoïdes.

Ensemble, ces effets empêchent les spermatozoïdes d'entrer en contact avec l'ovule, ce qui prévient la grossesse.

Ces effets du lévonorgestrel réduisent aussi les saignements menstruels anormalement abondants.

MIRENA ne contient aucun œstrogène.

Des essais cliniques ont révélé qu'il y a environ deux grossesses par année pour 1 000 utilisatrices de MIRENA.

MIRENA une méthode de contraception réversible à action prolongée (MCRAP). Ces méthodes sont très efficaces pour prévenir la grossesse. Elles peuvent être utilisées pendant longtemps et sont faciles d'emploi.

### Autres méthodes de contraception

Il existe d'autres méthodes de contraception. Utilisées correctement, ces autres méthodes sont assez efficaces pour beaucoup de femmes.

Le tableau ci-dessous donne les taux de grossesse typiques associés à diverses méthodes de contraception ainsi qu'à l'absence de méthode de contraception, c'est-à-dire le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes au cours de la première année d'utilisation.

Nombre de grossesses pour 100 femmes au cours de la 1<sup>re</sup> année d'utilisation

|  |            |
|--|------------|
| Système intra-utérin (SIU) hormonal                      | Moins de 1 |
| Dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre                  | Moins de 1 |
| Implant sous-cutané                                      | Moins de 1 |
| Injection de progestérone                                | 6          |
| Contraceptif hormonal combiné (pilule, timbre ou anneau) | 9          |
| Diaphragme   | 12         |
| Condom masculin  | 18         |
| Condom féminin   | 21         |
| Éponge, spermicide                                       | 12 à 28    |
| Méthode du retrait                                       | 22         |
| Planification familiale naturelle                        | 24         |
| Pas de méthode de contraception                          | 85         |

Les taux de grossesse donnés dans le tableau varient beaucoup, parce que toutes les femmes n'utilisent pas les diverses méthodes de contraception avec autant de soin ni de régularité. Chez les femmes qui utilisent régulièrement une méthode de contraception, le taux de grossesse peut être plus faible, tandis que chez d'autres, il se situe vers le milieu de l'intervalle. Cette observation ne s'applique pas aux SIU, aux DIU, ni aux implants hormonaux, qui sont implantés dans l'utérus ou ailleurs dans le corps et ne dépendent pas de la fidélité des utilisatrices au traitement.

### Quels sont les ingrédients de MIRENA?

Ingrédient médicamenteux : lévonorgestrel

Ingrédients non médicamenteux : oxyde de fer noir, polydiméthylsiloxane, polyéthylène, silice, sulfate de baryum

### MIRENA se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Système intra-utérin (SIU) : 52 mg de lévonorgestrel

### N'utilisez pas MIRENA dans les cas suivants :

- Vous...
  - êtes allergique au lévonorgestrel ou à un des autres ingrédients de MIRENA ou des composants du contenant

- êtes ou croyez être enceinte.
- Vous présentez ou avez déjà présenté...
  - un syndrome inflammatoire pelvien (SIP)
  - une infection des voies génitales basses (vagin, bassin, col de l'utérus)
  - une infection de l'utérus après un accouchement
  - des saignements vaginaux inexplicables
  - un trouble de l'utérus qui déforme l'intérieur de l'utérus, telles de grosses masses anormales (fibromes)
  - une infection du col de l'utérus
  - une croissance anormale des cellules du col de l'utérus
  - une tumeur connue ou soupçonnée qui est causée par des progestatifs (des hormones), dont le cancer du sein
  - une maladie, un trouble ou une tumeur du foie
  - une infection de l'utérus après un avortement au cours des trois derniers mois
  - une infection des valvules du cœur ou de la membrane qui tapisse les cavités cardiaques (endocardite bactérienne)
  - un déficit immunitaire
  - un cancer du sang (leucémie)
  - des tumeurs liées à la grossesse (maladie trophoblastique)
  - un cancer de l'utérus ou du col de l'utérus
  - tout trouble qui augmenterait votre risque d'infection pelvienne
  - port d'un autre dispositif intra-utérin (DIU).

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser MIRENA, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- vous allaitez
- vous avez accouché au cours des 36 dernières semaines
- vous avez déjà eu une grossesse ectopique (développement à l'extérieur de l'utérus d'un ovule fécondé); le risque de grossesse ectopique est plus élevé si vous utilisez MIRENA mais tombez quand même enceinte
- vous avez subi une chirurgie des trompes de Fallope
- vous avez des antécédents de kystes de l'ovaire; MIRENA accroît le risque de kystes de l'ovaire
- vous avez des saignements menstruels inhabituels ou des antécédents de saignements menstruels abondants
- vous avez des pertes vaginales inhabituelles ou désagréables (p. ex. malodorantes) ou des démangeaisons vaginales
- vous avez des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux, de crises cardiaques ou d'autres troubles cardiaques
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'hypertension ou de taux anormaux de lipides (corps gras) dans le sang
- vous présentez une anomalie cardiaque ou des troubles des valvules cardiaques
- vous êtes diabétique ou avez des antécédents familiaux de diabète
- vous souffrez ou avez déjà souffert de problèmes du foie ou de jaunisse (coloration jaune de la peau, du blanc des yeux et/ou des ongles)
- vous avez des antécédents personnels ou familiaux de caillots de sang (thrombose)

- vous prenez d'autres médicaments
- vous avez des antécédents de migraines, d'étourdissements ou de vision trouble
- vous souffrez de maux de tête intenses
- vous avez des antécédents de troubles émotionnels, tels que la dépression
- vous portez des verres de contact
- vous fumez
- vous présentez un surpoids ou avez un indice de masse corporelle supérieur à la normale (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>)
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé, une maladie auto-immune.

### **Autres mises en garde**

MIRENA n'a pas été étudié chez les femmes de moins de 18 ans.

Si vous consultez un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous utilisez MIRENA.

Si vous devez subir des examens de laboratoire, vous devez le dire à votre professionnel de la santé, car les contraceptifs hormonaux peuvent modifier les résultats de certaines épreuves. Si vous devez subir une intervention chirurgicale exigeant que vous gardiez le lit pendant une longue période, dites-le aussi à votre professionnel de la santé.

MIRENA doit être utilisé sous la surveillance d'un professionnel de la santé. Consultez votre professionnel de la santé de quatre à douze semaines après l'insertion de MIRENA. Il doit y avoir une consultation de suivi au moins une fois par année. Au cours des consultations, le professionnel de la santé pourrait prendre votre pression sanguine et vous faire un examen des seins, un examen de l'abdomen et un examen pelvien (y compris un test de Papanicolaou). Suivez à la lettre les directives qui vous sont données, sans quoi vous pourriez tomber enceinte.

Si vous et votre professionnel de la santé décidez que chez vous, les avantages de MIRENA l'emportent sur les risques, vous devez connaître les renseignements ci-dessous.

### **1 Troubles sanguins et cardiaques (dont caillots de sang dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)**

Discutez avec votre professionnel de la santé des facteurs de risque de caillot de sang et d'autres troubles cardiaques.

Informez sans tarder votre professionnel de la santé en cas...

- de douleur vive à la poitrine, de toux avec expectoration de sang ou d'essoufflement soudain, symptômes pouvant témoigner de la présence d'un caillot de sang dans un poumon
- de douleur et/ou d'enflure de la jambe, symptômes pouvant témoigner de la présence d'un caillot de sang dans une jambe
- de douleur thoracique constrictive ou de sensation d'oppression, symptômes pouvant témoigner d'une crise cardiaque
- de mal de tête grave soudain ou qui s'aggrave, de vomissements, d'étourdissements ou d'évanouissement, de troubles de la vue ou de la parole ou de faiblesse ou d'engourdissement d'un bras ou d'une jambe, symptômes pouvant témoigner d'un accident vasculaire cérébral
- de vision trouble ou de perte totale soudaine de la vue ou de douleur ou de pression dans l'œil, symptômes pouvant témoigner d'un caillot de sang dans un œil.

Tous les troubles ci-dessus peuvent être mortels ou invalidants. Dans de rares cas, un caillot peut aussi se former dans l'œil, ce qui cause de graves troubles visuels. Un caillot peut aussi se former dans un vaisseau qui alimente en sang un bras ou une jambe, ce qui porte atteinte au membre ou entraîne l'amputation.

## **2 Cancer du sein**

Des cas de cancer du sein ont été signalés chez des utilisatrices de MIRENA. Les principaux facteurs de risque de cancer du sein sont le vieillissement et les antécédents familiaux marqués de cancer du sein (mère ou sœur). Les autres facteurs de risque établis comprennent l'apparition des premières règles avant 12 ans, le fait de n'avoir pas eu d'enfant, une première grossesse à terme après 30 ans, le fait de n'avoir jamais allaité et la consommation quotidienne d'alcool.

Si vous observez une masse dans vos seins, dites-le à votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé devrait vous apprendre à effectuer l'auto-examen des seins quand vous utilisez MIRENA.

## **3 Diabète**

Si vous êtes atteinte de diabète et utilisez MIRENA, votre glycémie (taux de sucre dans le sang) doit être surveillée de près.

## **4 Infections**

Au cours des trois semaines suivant l'insertion d'un SIU/DIU, le risque d'une grave infection pelvienne appelée syndrome inflammatoire pelvien (SIP) est accru. Les autres facteurs de risque connus de SIP sont les multiples partenaires sexuels, les rapports sexuels fréquents, les infections transmissibles sexuellement (ITS) et le jeune âge.

Le SIP peut causer de graves problèmes tels que difficulté à concevoir, grossesse hors de l'utérus (grossesse ectopique) ou douleur pelvienne qui ne disparaît pas. Le SIP est en général traité au moyen d'antibiotiques. Dans les cas graves, le SIP peut exiger une chirurgie.

Si vous présentez un des signes suivants de SIP, dites-le à votre professionnel de la santé sans tarder : saignements prolongés ou abondants, pertes vaginales inhabituelles, douleur de la partie inférieure de l'abdomen (région de l'estomac), rapports sexuels douloureux, frissons ou fièvre.

## **5 Grossesse ectopique**

Le risque de grossesse est faible pendant l'utilisation de MIRENA. Toutefois, si vous utilisez MIRENA et tombez accidentellement enceinte, le risque de grossesse ectopique (grossesse hors de l'utérus) est accru. La grossesse ectopique est un état grave. Si vous avez une douleur de la partie inférieure de l'abdomen, surtout si vous n'avez pas eu vos règles et/ou si vous avez des saignements inattendus, vous devez le dire à votre professionnel de la santé, car ce sont des signes de grossesse ectopique possible.

## **6 Kystes de l'ovaire**

Les kystes (poches remplies de liquide) de l'ovaire sont courants chez les utilisatrices de MIRENA. Ces kystes disparaissent en général d'eux-mêmes après quelques mois, mais peuvent parfois être douloureux et exiger des soins médicaux.

## **7 Perforation utérine**

MIRENA peut s'incruster dans la paroi de l'utérus ou encore la percer. C'est ce qu'on appelle une perforation. Elle survient rarement, mais habituellement au cours de l'insertion. En cas de perforation, MIRENA doit être retiré.

Le risque de perforation est plus grand chez les femmes qui allaitent au moment de l'insertion de MIRENA. Le risque est aussi plus grand quand MIRENA est inséré jusqu'à 36 semaines après un accouchement. Le risque de perforation peut être plus grand chez les femmes dont l'utérus a une forme différente ou est fixe et incliné vers l'arrière.

## **8 Utilisation pendant l'allaitement**

L'utilisation de contraceptifs hormonaux n'est pas la méthode de contraception de premier choix pendant l'allaitement. De petites quantités de lévonorgestrel, l'hormone que contient MIRENA, ont été retrouvées dans le lait d'utilisatrices de MIRENA, mais elles ne semblent pas avoir d'effet défavorable sur la croissance et le développement de nourrissons dont la mère commence à utiliser MIRENA six semaines après l'accouchement. Le lévonorgestrel ne semble pas avoir d'effet sur la qualité du lait maternel ni sur la quantité de lait produite. MIRENA peut être utilisé pendant l'allaitement. On a toutefois signalé des cas isolés de baisse de production de lait chez les femmes utilisant MIRENA.

## **9 Utilisation pendant la grossesse**

En cas de grossesse pendant l'utilisation de MIRENA, il faut retirer le système dès que possible, faute de quoi les risques de fausse couche ou d'accouchement avant terme sont plus élevés. On ne sait pas si MIRENA peut avoir des effets à long terme chez le bébé s'il demeure en place pendant la grossesse. Le retrait de MIRENA peut entraîner une fausse couche. Si MIRENA ne peut être retiré, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé sur les avantages et les risques de la poursuite de la grossesse et les effets possibles sur l'enfant à naître.

## **10 Utilisation après la grossesse et l'avortement**

Après un accouchement, MIRENA doit être inséré seulement une fois que la taille de l'utérus est de nouveau normale. MIRENA ne doit pas être inséré moins de six semaines après un accouchement.

MIRENA peut être inséré immédiatement après un avortement survenant au premier trimestre de la grossesse. En cas d'avortement survenant au deuxième trimestre, le professionnel de la santé doit laisser passer au moins six semaines ou attendre que l'utérus ait repris sa taille normale avant d'insérer MIRENA.

## **11 Grossesse après l'arrêt de l'utilisation de MIRENA**

Si vous désirez concevoir, demandez à votre professionnel de la santé de retirer MIRENA; vous retrouverez votre degré de fécondité habituel peu de temps après le retrait. Près de 90 % des femmes qui veulent avoir un enfant tombent enceintes dans les 24 mois suivant le retrait du système.

## **12. Bris de MIRENA**

Le bris de MIRENA est possible, surtout au cours d'un retrait difficile. Il faut localiser et retirer les pièces qui se sont détachées, ce qui peut exiger une chirurgie.

### **Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines**

L'effet de MIRENA sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine n'a pas été étudié. Vous ne devez pas prendre le volant ni utiliser une machine avant de savoir comment vous réagissez à MIRENA.

### **Quel sera l'effet de MIRENA sur mes règles?**

MIRENA modifiera votre cycle menstruel. Au cours des trois à six premiers mois, vos règles pourraient devenir irrégulières et il pourrait y avoir une augmentation du nombre de jours où vous avez des saignements. Il se pourrait aussi que vous ayez souvent de petites pertes de sang ou de légers saignements vaginaux. Chez certaines femmes, les saignements sont abondants ou prolongés pendant cette période. Le cas échéant, veuillez en informer votre professionnel de la santé.

Il y aura probablement une réduction graduelle globale de l'importance des pertes de sang mensuelles et du nombre de jours où vous avez des saignements. Certaines utilisatrices de MIRENA finissent par ne plus avoir de règles.

Une fois MIRENA retiré, les règles devraient se normaliser.

### **Et si je cesse d'avoir des règles?**

Avec le temps, l'utilisation de MIRENA peut faire cesser les règles, en raison de l'effet de l'hormone sur la muqueuse utérine. La muqueuse cesse de se gorger de sang chaque mois, ce qui élimine ou réduit beaucoup les saignements par rapport aux règles normales. Cela ne veut pas nécessairement dire que vous êtes ménopausée ou enceinte.

Toutefois, si vous aviez des règles régulières puis cessez d'en avoir pendant six semaines ou plus, il se peut que vous soyez enceinte. Vous devez alors en parler à votre professionnel de la santé.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

### **Les produits suivants pourraient interagir avec MIRENA :**

Certains médicaments peuvent interagir avec MIRENA et peuvent en réduire l'efficacité contraceptive. Les médicaments qui ont un effet sur le foie (tels que la primidone, les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine et la griséofulvine) peuvent rendre la contraception hormonale moins fiable. Ces médicaments sont peu susceptibles de modifier l'effet de MIRENA, parce que MIRENA libère une très petite quantité d'hormone directement dans l'utérus. Si vous prenez d'autres médicaments, demandez à votre professionnel de la santé si vous devez utiliser une autre méthode de contraception.

MIRENA est visible à la radiographie.

## Comment utiliser MIRENA?

### À quoi ressemble MIRENA?

MIRENA est un petit dispositif blanc en forme de T qui est fait de plastique mou et souple. Sa tige verticale et ses ailes horizontales mesurent environ 3 cm de long. La tige verticale est entourée d'un réservoir cylindrique étroit qui contient du lévonorgestrel. Deux minces fils en plastique bruns sont fixés au bout de la tige verticale. Ces fils servent à retirer MIRENA. Ils peuvent aussi être utilisés pour confirmer que MIRENA est toujours en place une fois qu'il a été inséré.



### Comment insère-t-on MIRENA?

Avant d'insérer MIRENA, le professionnel de la santé effectuera un examen pelvien pour déterminer la position et la taille de votre utérus. Vous pourriez aussi subir un test de Papanicolaou et un examen des seins. D'autres tests pourraient aussi être effectués au besoin (c'est-à-dire pour déterminer si vous souffrez d'une infection, dont une ITS).

Votre professionnel de la santé insérera dans votre utérus le mince tube en plastique souple (dispositif d'insertion) qui contient MIRENA, ce qui pourrait causer une sensation légèrement désagréable.

Une fois MIRENA en place, le professionnel de la santé retirera le tube en laissant le système dans l'utérus, puis coupera les fils du système à la longueur voulue. L'insertion du système ne prend que quelques minutes.

Chez la plupart des femmes, il n'y a aucune douleur ou seulement une légère douleur pendant l'insertion de MIRENA, mais certaines femmes peuvent éprouver une sensation gênante. Vous pourriez discuter avec votre professionnel de la santé de la prise d'un analgésique ou de l'utilisation d'un anesthésique local.

Certaines femmes peuvent se sentir faibles après l'insertion de MIRENA, mais un court repos permet d'y remédier. Chez les femmes qui souffrent d'épilepsie, l'insertion du système peut déclencher une crise d'épilepsie. Après l'insertion, vous pourriez ressentir des douleurs ressemblant à des crampes menstruelles, mais ces douleurs disparaissent généralement en quelques jours.

Il est peu fréquent que MIRENA ou une de ses parties perce la paroi de l'utérus pendant l'insertion, mais, le cas échéant, MIRENA doit être retiré.

### **À quel moment faut-il insérer MIRENA?**

MIRENA doit être inséré au cours des sept jours suivant le début des règles. Aucune méthode contraceptive supplémentaire n'est alors nécessaire. Si vous êtes sûre de ne pas être enceinte, MIRENA peut aussi être inséré à tout moment au cours du cycle menstruel. Veuillez indiquer à votre professionnel de la santé si vous avez eu des relations sexuelles non protégées depuis vos dernières règles. Si l'insertion est effectuée plus de sept jours après le début des règles, utilisez un condom ou un diaphragme, ou abstenez-vous d'avoir des relations sexuelles vaginales au cours des sept jours suivants. MIRENA ne doit pas servir de contraceptif d'urgence.

Quand MIRENA doit être remplacé, il n'est pas nécessaire d'attendre le début des règles : un autre système MIRENA peut être inséré à tout moment pendant le cycle.

### **En combien de temps MIRENA commence-t-il à agir?**

MIRENA commence à agir sur-le-champ quand il est inséré au cours des sept jours suivant le début des règles. Il est préférable d'attendre de 24 à 48 heures avant d'avoir des rapports sexuels en cas de malaise. Si l'insertion est effectuée plus de sept jours après le début des règles, utilisez un condom ou un diaphragme pendant les sept jours suivants, ou abstenez-vous d'avoir des relations sexuelles vaginales au cours des sept jours suivants.

Une réduction du volume des saignements menstruels devrait être observée dès le premier cycle menstruel.

### **À quelle fréquence dois-je faire vérifier MIRENA?**

Vous devez faire vérifier MIRENA environ quatre à douze semaines après l'insertion, après douze mois puis une fois par année jusqu'à ce qu'il soit retiré.

Le professionnel de la santé vous remettra une fiche de rappel après l'insertion de MIRENA. Conservez cette fiche jusqu'au retrait de MIRENA et apportez-la avec vous à tous vos rendez-vous.

### **Comment puis-je m'assurer que MIRENA est en place?**

Après chaque période menstruelle, ou environ une fois par mois, touchez aux deux fils du système. Le professionnel de la santé vous dira comment faire. Ne tirez pas sur les fils pour éviter de retirer accidentellement MIRENA.

Si vous ne pouvez pas trouver les fils, il se peut que MIRENA ait été expulsé ou ait percé l'utérus (perforation). Consultez votre professionnel de la santé et, dans l'intervalle, utilisez une méthode de contraception sans hormones (comme un condom). Vous devez aussi consulter votre professionnel de la santé si vous pouvez toucher à l'extrémité de MIRENA lui-même.

### **Sent-on MIRENA pendant les rapports sexuels?**

On recommande d'attendre de 24 à 48 heures après l'insertion de MIRENA pour avoir des rapports sexuels. Ni vous ni votre partenaire ne devriez pouvoir sentir MIRENA pendant les rapports sexuels. Dans le cas contraire, ou si vous ressentez des douleurs ou une gêne, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels avant que votre professionnel de la santé ait vérifié que MIRENA est toujours dans la bonne position.

Votre partenaire pourrait sentir les fils du système pendant les rapports sexuels.

### **Puis-je utiliser des tampons ou des coupes menstruelles?**

L'utilisation de serviettes hygiéniques est recommandée. Si vous utilisez des tampons ou des coupes menstruelles, assurez-vous de ne pas tirer sur les fils de MIRENA quand vous les remplacez.

### **MIRENA peut-il être expulsé?**

MIRENA peut sortir de lui-même de l'utérus, mais cela est peu probable. Pendant les règles, MIRENA pourrait être expulsé totalement ou partiellement, surtout dans les cas suivants :

- vous présentez un surpoids ou avez des règles abondantes
- tout de suite après un accouchement ou un avortement survenant au deuxième trimestre.

Si MIRENA est délogé, il pourrait ne pas produire l'effet voulu. Le cas échéant, il ne confère pas de protection contre la grossesse.

Certains des symptômes d'expulsion sont les douleurs et les saignements anormaux, mais MIRENA peut aussi être expulsé sans que vous vous en aperceviez. L'augmentation inhabituelle du flux menstruel pourrait être un signe d'expulsion de MIRENA.

Si vous croyez que MIRENA est sorti de l'utérus (totalement ou partiellement), évitez les rapports sexuels ou utilisez une méthode de contraception non hormonale (comme un condom) et consultez votre professionnel de la santé. Celui-ci pourrait effectuer une radiographie pour déterminer si MIRENA est sorti de l'utérus. MIRENA doit être retiré s'il a été partiellement expulsé. Un nouveau système MIRENA peut être inséré une fois que la possibilité de grossesse a été écartée. Votre professionnel de la santé déterminera ce qu'il convient de faire chez vous.

### **Retrait de MIRENA**

À tout moment, votre professionnel de la santé peut facilement retirer MIRENA si vous désirez concevoir.

S'il est utilisé pour la prévention de la grossesse, MIRENA doit être retiré ou remplacé après 8 ans.

S'il est utilisé pour le traitement de saignements menstruels abondants, MIRENA doit être retiré ou remplacé après 5 ans.

Vous pourriez concevoir après le retrait de MIRENA si vous avez eu des rapports sexuels au cours de la semaine précédente. Comme vous pourriez concevoir dès que MIRENA est retiré, vous devez utiliser une autre méthode de contraception si vous ne voulez pas que cela se produise. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception qui vous conviennent le mieux, car vous pourriez devoir commencer à utiliser votre nouvelle méthode sept jours avant le retrait de MIRENA pour ne pas concevoir.

Si vous avez eu des rapports sexuels au cours de la semaine précédente, dites-le à votre professionnel de la santé.

### **Dose oubliée**

Votre professionnel de la santé peut insérer un autre système après avoir retiré l'ancien si vous désirez continuer d'utiliser MIRENA :

- après 8 ans (pour la prévention de la grossesse)
- après 5 ans (pour le traitement des saignements menstruels abondants).

Si le système retiré était en place depuis plus de 8 ans, vous pourriez être enceinte. Le professionnel de la santé devra alors s'assurer que vous ne l'êtes pas avant d'insérer un autre système.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MIRENA?

Lorsque vous utilisez MIRENA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez l'encadré « Mises en garde et précautions importantes ».

- acné/peau grasse
- trouble cutané, taches foncées sur la peau
- nausées
- chute des cheveux
- infection des ovaires, des trompes de Fallope ou de l'utérus
- règles douloureuses
- pertes vaginales
- hémorragie vaginale
- pousse excessive de poils sur le visage, la poitrine, le ventre ou les jambes
- douleur ou sensibilité des seins
- réduction de la pulsion sexuelle
- nervosité
- prise de poids
- bris du dispositif
- pression sanguine accrue

Les effets secondaires de MIRENA sont plus fréquents au cours des premiers mois d'utilisation et s'atténuent graduellement par la suite. Les changements des saignements menstruels sont les effets secondaires les plus courants de MIRENA au cours des premiers mois suivant son insertion, mais ces effets devraient s'atténuer avec le temps.

Les autres effets secondaires courants sont douleur de la partie inférieure de l'abdomen et absence de menstruations. Si ces symptômes ne disparaissent pas ou si vous croyez mal réagir à MIRENA, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Peu de femmes utilisant MIRENA après l'accouchement ont signalé une baisse de production de lait.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE  |   |                   |  |
|---|---|-------------------|--|
| Symptôme ou effet   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Obtenez immédiatement des soins médicaux |
|   | Dans les cas sévères seulement            | Dans tous les cas |  |
| <b>TRÈS FRÉQUENT</b>  |   |                   |  |
| <b>Kystes de l'ovaire</b> : douleur pelvienne, rapports sexuels douloureux, ballonnement ou gonflement abdominal et selles douloureuses. (Les kystes disparaissent en général d'eux-mêmes en quelques mois et peuvent ne pas causer de symptômes. Les kystes graves sont peu courants.) | ✓   |                   |  |

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme ou effet   | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Obtenez immédiatement des soins médicaux |
|---|---|-------------------|--|
|   | Dans les cas sévères seulement            | Dans tous les cas |  |
| <b>Modifications des saignements vaginaux :</b> augmentation ou diminution du volume des saignements menstruels, petites pertes de sang, saignements peu fréquents et absence de saignements                        | ✓   |                   |  |
| <b>Infection vaginale (inflammation du vagin ou de la région voisine) :</b> démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles ou abondantes   |   | ✓                 |  |
| <b>FRÉQUENT</b>   |   |                   |  |
| <b>Maux de tête</b>   | ✓   |                   |  |
| <b>Douleur abdominale</b>   |   | ✓                 |  |
| <b>Douleur pelvienne ou dorsale</b>   |   | ✓                 |  |
| <b>Humeur dépressive/dépression :</b> humeur triste persistante. Si vous avez des antécédents de dépression, votre dépression pourrait s'aggraver.  |   | ✓                 |  |
| <b>Expulsion (MIRENA est sorti de l'utérus) :</b> augmentation inhabituelle du flux menstruel   |   | ✓                 |  |
| <b>PEU FRÉQUENT</b>   |   |                   |  |
| <b>Perforation de l'utérus</b> (MIRENA est incrusté dans la paroi de l'utérus ou l'a percée) : douleur intense de la partie inférieure de l'abdomen parfois accompagnée de saignements                              |   | ✓                 |  |
| <b>Migraine</b>   |   | ✓                 |  |
| <b>Sensation de plénitude ou de constriction abdominale</b>   | ✓   |                   |  |
| <b>Infection pelvienne :</b> douleur persistante de la partie inférieure de l'abdomen accompagnée de fièvre ou de pertes vaginales inhabituelles  |   | ✓                 |  |
| <b>Grossesse intra-utérine, fausse couche ou grossesse ectopique :</b> douleur persistante de la partie inférieure de l'abdomen accompagnée de nausées ou d'une sensibilité des seins et/ou de saignements vaginaux |   | ✓                 |  |
| <b>Étourdissements</b>  |   | ✓                 |  |

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme ou effet  | Consultez votre professionnel de la santé |                   | Obtenez immédiatement des soins médicaux |
|--|---|-------------------|--|
|  | Dans les cas sévères seulement            | Dans tous les cas |  |
| <b>TRÈS RARE</b>   |   |                   |  |
| <b>Réaction allergique</b> , dont démangeaisons et éruption cutanée et enflure du visage, des lèvres, des joues, de la langue et/ou de la gorge  |   |                   | ✓  |
| <b>Septicémie et choc septique</b> (infection du sang) : fièvre ou étourdissements, frissons, température corporelle élevée ou très basse, volume d'urine très faible ou absence d'urine, baisse de la tension artérielle, palpitations, respiration rapide, battements cardiaques rapides   |   |                   | ✓  |
| <b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>  |   |                   |  |
| <b>Thrombose veineuse profonde</b> (caillot de sang dans les veines profondes des jambes ou des bras) : enflure, douleur, bras ou jambe pouvant être chaud au toucher ou sembler rouge   |   |                   | ✓  |
| <b>Embolie pulmonaire</b> (caillot de sang dans les poumons) : douleur thoracique qui peut être aggravée par l'inspiration profonde, toux, toux avec crachat sanglant, essoufflement   |   |                   | ✓  |
| <b>Accident vasculaire cérébral</b> (hémorragie ou caillot de sang au cerveau) : engourdissement, faiblesse ou picotement soudain du visage, des bras ou des jambes, surtout d'un côté du corps, mal de tête, vision floue ou difficulté à avaler ou à parler apparaissant soudainement, ou léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher et perte d'équilibre |   |                   | ✓  |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Conservation

Conservez MIRENA à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

N'exposez pas MIRENA à l'humidité ni au soleil.

Gardez MIRENA hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à un pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

### Pour en savoir plus sur MIRENA

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patientes. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant (<http://www.bayer.ca>), ou peut être obtenu en communiquant avec Bayer au 1-800-265-7382.

Le présent feuillet a été rédigé par :



Bayer Inc.  
2920 Matheson Blvd East,  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5R6  
Canada

Dernière révision : 16 février 2024

© 2024, Bayer Inc.

® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)