

# MONOGRAPHIE

**PrMIRENA<sup>®</sup>**

Système intra-utérin contenant 52 mg de lévonorgestrel

et libérant jusqu'à 20 µg de lévonorgestrel par jour

Progestatif

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

Date de révision :  
14 juin 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 226328

© 2019, Bayer Inc.

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

## **Table de matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	29
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	35
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	35
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	35
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>37</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	37
ESSAIS CLINIQUES .....	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	40
TOXICOLOGIE .....	41
RÉFÉRENCES .....	44
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE .....</b>	<b>46</b>

**PrMIRENA®**  
Système intra-utérin libérant du lévonorgestrel

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

**Tableau 1: Renseignements sommaires sur le produit**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
intra-utérine	système intra-utérin/52 mg de lévonorgestrel	sulfate de baryum, oxyde de fer, polydiméthylsiloxane, polyéthylène, silice  <i>Une liste complète figure à la rubrique <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</b></i>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

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

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

**CONTRE-INDICATIONS**

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

- grossesse confirmée ou soupçonnée
- maladie inflammatoire pelvienne actuelle ou récurrente
- 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 **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie
- endocardite bactérienne
- déficit immunitaire établi
- hémopathies malignes aiguës ou leucémies
- maladie trophoblastique récente en présence de taux d'hCG élevés.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### 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 **Appareil cardiovasculaire, ci-dessous**).
- **Les dispositifs contraceptifs intra-utérins, dont MIRENA, peuvent causer une perforation utérine (voir Perforation utérine).**

### 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire; Sang; 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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Carcinogénèse 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 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insertion, retrait et remplacement](#) et [Directives d'insertion](#).

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

#### ***Cancer du sein***

Des cas de cancer du sein ont été signalés chez des utilisatrices de MIRENA (voir [RÉACTIONS 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 (1, 2).

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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Sang et Réactions indésirables au médicament signalées depuis 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.

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### ***Tolérance au glucose***

Les œstrogènes 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 (3).

## **Appareil génito-urinaire**

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

Comme les saignements menstruels irréguliers ou les microorragies 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 une oligoménorrhée ou une aménorrhée. L'oligoménorrhée ou l'aménorrhée s'installe graduellement chez respectivement environ 57 % et 16 % des utilisatrices au cours de la première année d'utilisation. 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 (4).

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.

## **Sang**

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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire et Réactions indésirables au médicament signalées depuis 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 (5-7).

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 inexplicée 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.

### **Foie/voies biliaires/pancréas**

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 **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 (8).

### ***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 **CONTRE-INDICATIONS**).

### **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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités; Appareil cardiovasculaire**).



## **Œil**

### ***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 péri-opératoires**

### ***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.

## **Psychiatrie**

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.

## **Fonction sexuelle et reproduction**

### ***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 réactions indésirables au médicament à type de kystes de l'ovaire ont été signalées 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.

## ***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 tombent enceintes, 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 (9). 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.

## ***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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Directives d'insertion**). Les facteurs de risque connus de maladie inflammatoire pelvienne sont les suivants : partenaires sexuels multiples, rapports sexuels fréquents et jeune âge. Les causes moins courantes de maladie inflammatoire pelvienne sont actinomyose pelvienne et tuberculose pelvienne, qui sont toutes deux extrêmement rares. Il y a un risque accru de maladie inflammatoire pelvienne liée à l'insertion au cours des 20 jours suivant l'insertion des dispositifs intra-utérins. Par la suite, le risque de maladie inflammatoire pelvienne 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 maladie inflammatoire pelvienne (10-12).

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.

## ***Septicémie***

De rares cas de septicémie à streptocoques du groupe A ayant un lien temporel avec l'insertion de MIRENA ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance.

## ***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 (13). 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 allaitaient 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 de 95 % de 1,1 à 1,6) pour 1 000 insertions dans l'ensemble de la cohorte de l'étude, de 1,4 (IC de 95 % de 1,1 à 1,8) pour 1 000 insertions dans la cohorte utilisant MIRENA et de 1,1 (IC de 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 de 95 % de 1,6 à 2,5) pour 1 000 insertions, de 2,1 (IC de 95 % de 1,6 à 2,8) pour 1 000 insertions et de 1,6 (IC de 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 (IC de 95 % de 3,9 à 7,9; n = 6 047 insertions)	1,7 (IC de 95 % de 0,8 à 3,1; n = 5 927 insertions)
Insertion > 36 semaines après l'accouchement	1,6 (IC de 95 % de 0,0 à 9,1; n = 608 insertions)	0,7 (IC de 95 % de 0,5 à 1,1; 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 **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.

### ***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.

### ***Expulsion***

Au cours d'un essai clinique de cinq ans, le taux cumulé 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 dispositifs intra-utérins au cuivre. 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. L'expulsion partielle peut réduire l'efficacité de MIRENA. Comme MIRENA réduit le flux menstruel, une augmentation du flux menstruel peut témoigner de l'expulsion du système (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Expulsion**). Si le système est délogé, il doit être retiré. On peut insérer un autre système au moment du retrait du vieux, 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.

Il faut apprendre à la femme à vérifier les fils de MIRENA et lui dire de communiquer avec un professionnel de la santé si elle ne peut pas les trouver.

## **Populations particulières**

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

MIRENA est contre-indiqué chez les femmes qui sont enceintes ou croient l'être (voir aussi **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 et on n'a pas observé de tendance manifeste pour ce qui est de la survenue d'anomalies données. En raison de l'administration intra-utérine du lévonorgestrel et de l'exposition locale du fœtus à l'hormone, le risque d'effets tératogènes ne peut être totalement exclu. Selon certaines données observationnelles, il y aurait une légère augmentation du risque de masculinisation des organes génitaux externes du fœtus femelle après l'exposition à des doses de progestatifs supérieures à celles actuellement utilisées pour la contraception orale. On ne sait pas si ces données s'appliquent à MIRENA.

### ***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 (14). 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.

### ***Enfants (< 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'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

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, prendre tous les antécédents de la patiente et faire un examen physique complet comprenant la prise de la tension artérielle. Il doit examiner les seins, le foie, les membres et les organes pelviens. Un test de Papanicolaou doit être effectué si la patiente est sexuellement active. 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Insertion, retrait et remplacement**.

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. À la consultation annuelle, il doit faire les mêmes examens qu'à la consultation initiale (voir ci-dessus) ou suivre les recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

Voir aussi **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Examen médical/consultation médicale**.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

Chez la majorité des femmes, les saignements menstruels sont modifiés après l'insertion de MIRENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel [52 mg]). Avec le temps, la fréquence de l'aménorrhée et des saignements peu fréquents augmente, et la fréquence des saignements prolongés, irréguliers et fréquents baisse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil génito-urinaire : Irrégularités des saignements**; et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique**).

La rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** parle des réactions 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.

### **Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions*

*indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.*

Des données sur les réactions indésirables au médicament (RIM) 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 RIM ont été plus courantes au cours des quelques mois suivant l'insertion de MIRENA, mais se sont graduellement atténuées par la suite. Le profil des RIM a été le même pour les deux indications.

**Tableau 3 : Nombre et pourcentage de sujets (≥ 1,0 %) ayant présenté des effets indésirables liés au traitement (RIM) en fonction du terme privilégié<sup>a</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 Très courant (≥ 10 %)	N = 3 754 Courant (≥ 1 % à < 10 %)
Troubles gastro-intestinaux		Douleur abdominale Nausées 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 Baisse de la libido Nervosité
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Aménorrhée Hypoménorrhée Trouble menstruel Métrorragie	Douleur mammaire Sensibilité des seins Dysménorrhée Hémorragie génitale Complication liée aux dispositifs intra-utérins Ménométrorragie Ménorragie Saignements menstruels irréguliers Oligoménorrhée Kyste de l'ovaire Polyménorrhée Pertes vaginales/génitales
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		Acné 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 ».

### **Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation**

Les effets indésirables de MIRENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel) 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 de 95 % de 1,1 à



1,6) pour 1 000 insertions dans l'ensemble de la cohorte de l'étude, de 1,4 (IC de 95 % de 1,1 à 1,8) pour 1 000 insertions dans la cohorte utilisant MIRENA et de 1,1 (IC de 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction sexuelle et reproduction : Perforation utérine**).

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 : Réactions indésirables signalées 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 réactions indésirables au médicament suivantes ont été signalées 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 épileptiques.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **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 (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel) 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.

### **Interactions médicament-aliment**

On n'a pas déterminé si MIRENA avait des interactions avec des aliments.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

On n'a pas déterminé si MIRENA avait des interactions avec des herbes médicinales.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

On n'a pas déterminé si MIRENA avait des effets sur les épreuves de laboratoire.

### **Prélèvements tissulaires**

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

### **Effets du médicament sur le mode de vie**

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 une machine avant de savoir comment elle réagit à MIRENA.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Dose recommandée

Une fois inséré dans la cavité utérine, MIRENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel) est efficace pendant cinq ans au maximum. On peut insérer un autre système MIRENA au moment du retrait du vieux si une protection contraceptive est toujours recherchée.

Le [Tableau 5](#) présente la vitesse de libération estimative *in vivo* à divers moments.

**Tableau 5 : Vitesses de libération *in vivo* estimées**

Moment	Vitesse de libération <i>in vivo</i> estimée [microgrammes/24 heures]
Initial	20
1 an après l'insertion	18
3 ans après l'insertion	14
5 ans après l'insertion	10
<b>Moyenne pendant 5 ans</b>	15

### 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 **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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil génito-urinaire : Irrégularités des saignements; et RÉACTIONS 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.

Pour retirer MIRENA, il faut saisir les fils du système avec une pince et tirer doucement. Si les fils ne sont pas visibles, il faut faire une échographie 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 hystéroscopie. Une fois le système MIRENA retiré, il faut s'assurer qu'il est intact.

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.

Le système doit être retiré après cinq ans. Un autre système peut au besoin être inséré au moment du retrait du vieux. Si la femme désire éviter de tomber enceinte, 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 tomber enceinte 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***

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. L'expulsion partielle peut réduire l'efficacité de MIRENA. Comme MIRENA réduit le flux menstruel, une augmentation du flux menstruel peut témoigner de l'expulsion du système. Si le système est délogé, il doit être retiré; un autre système peut être inséré au même moment. Il faut dire à la patiente de confirmer que le système est en place en touchant aux fils.

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 dispositifs intra-utérins au cuivre.

Au cours du même essai clinique, le taux cumulatif net de retrait en raison de douleurs a été d'entre 1,6 pour 100 femmes au cours de la première année et 4,2 pour 100 femmes au cours de la cinquième année.

### ***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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Administration : *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.

### ***Dose oubliée***

Le système MIRENA doit être retiré après cinq ans. Si la patiente désire continuer d'utiliser MIRENA, un autre système peut être inséré au moment du retrait du vieux. Si le système retiré était en place depuis plus de cinq ans, il faut confirmer que la femme n'est pas enceinte avant d'en insérer un autre.

### ***Surdosage***

Sans objet. MIRENA est un système intra-utérin.

## ***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 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION –Administration : *Insertion, retrait et remplacement*** de la monographie.

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**

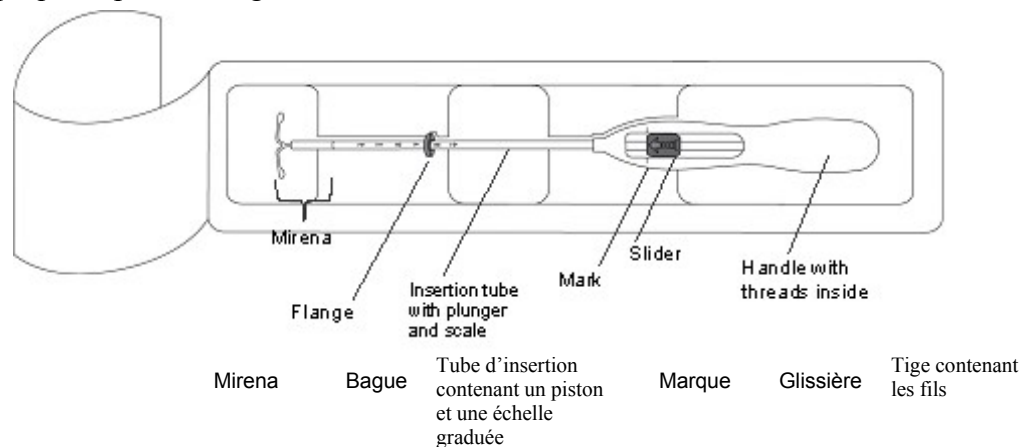
1. Insérer un spéculum pour voir le col de l'utérus et bien nettoyer le col de l'utérus et le vagin avec une solution antiseptique convenable.

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.

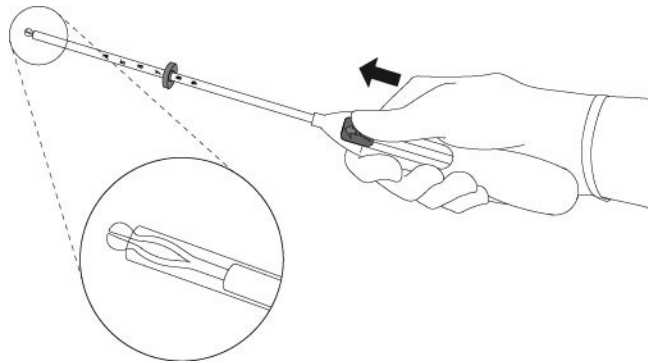


**Figure 1 : Emballage stérile contenant MIRENA**

### 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).

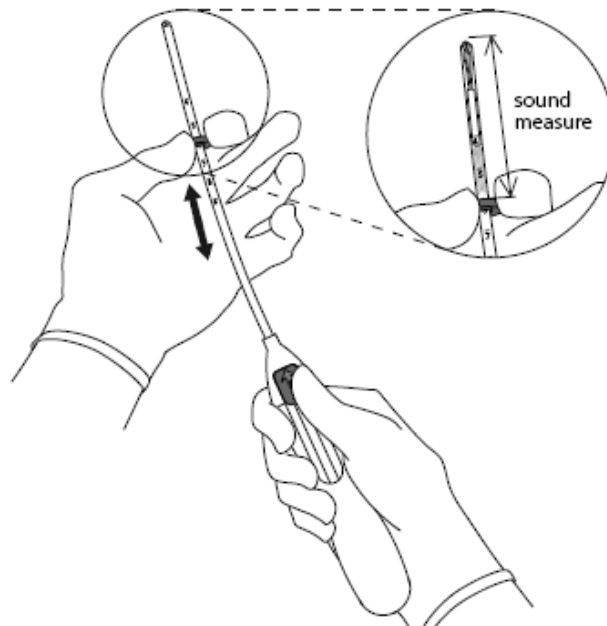
- **IMPORTANT!** Ne pas ramener la glissière vers l'arrière afin de ne pas libérer MIRENA prématurément. **Une fois MIRENA libéré, on ne peut le charger de nouveau.**



**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.**

Sound measure : 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.**

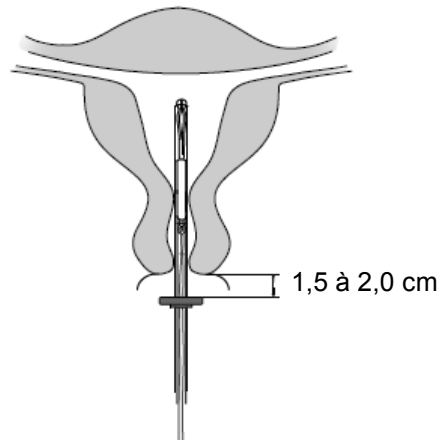


Figure 4 : Avancer la bague du dispositif d'insertion jusqu'à une distance de 1,5 à 2 cm de l'orifice externe du col de l'utérus.

#### *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.

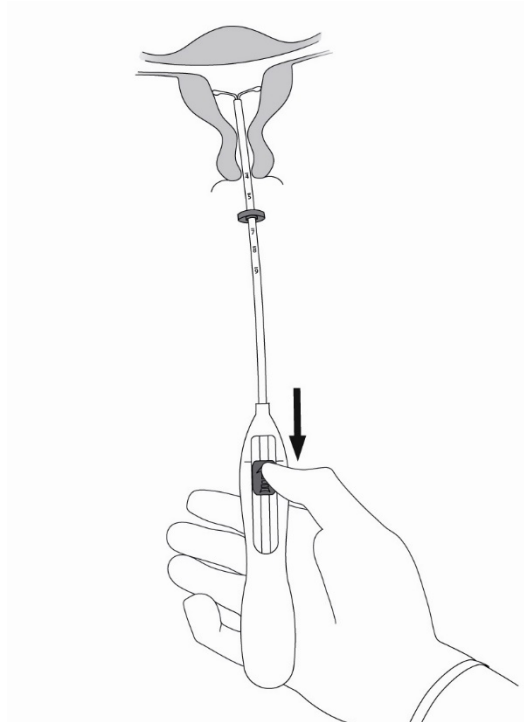


Figure 5 : Déploiement des ailes de MIRENA

**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).

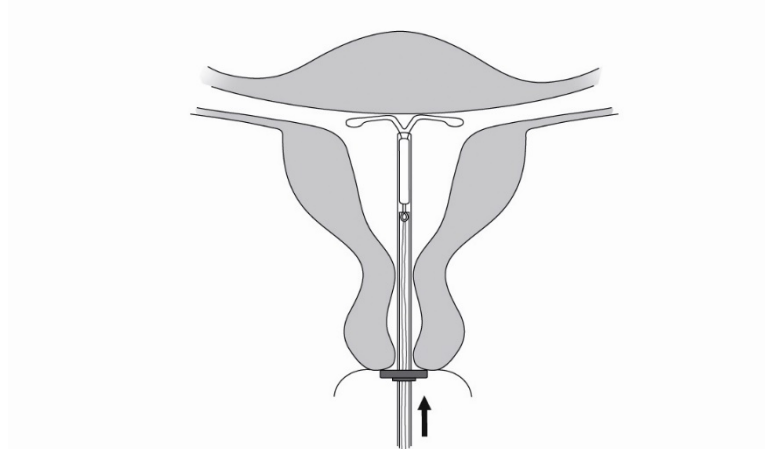
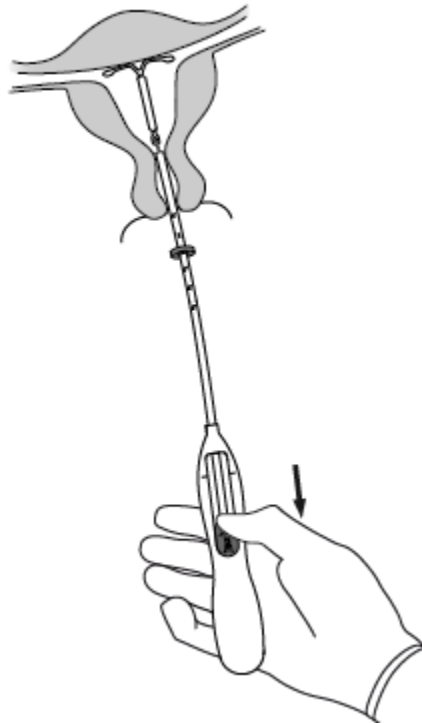


Figure 6 : MIRENA en position fundique

**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**

L'utilisation de serviettes hygiéniques est recommandée. Si la femme utilise des tampons, 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 cinq ans.
- Si la femme ne veut pas tomber enceinte, il faut retirer le 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 tomber enceinte.

#### *Matériel nécessaire pour le retrait*

##### Préparation

- Gants
- Spéculum

##### Retrait

- Pince stérile

#### *Marche à suivre*

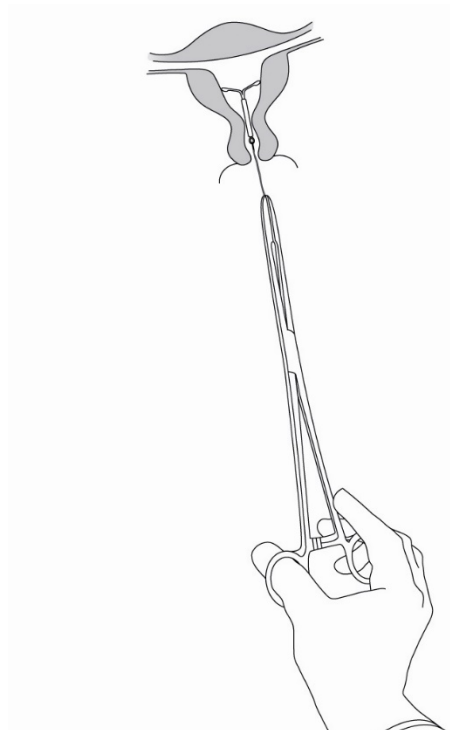
- Pour retirer MIRENA, il faut saisir les fils du système avec une pince et tirer doucement (Figure 8).
- Si les fils ne sont pas visibles, il faut faire une échographie pour localiser MIRENA.

- 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 être quelque peu douloureux et/ou être associé à des saignements ou à des réactions vaso-vagales (par exemple syncope ou crise d'épilepsie chez une patiente épileptique).

### *Remplacement*

Après cinq ans, si la patiente désire continuer d'utiliser MIRENA, un autre système doit être inséré immédiatement après le retrait du vieux. Le nouveau système MIRENA peut être inséré à tout moment pendant le cycle menstruel.



**Figure 8 : Retrait de MIRENA**

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

MIRENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel) 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. 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 cinq 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. Au départ, la vitesse de libération du lévonorgestrel est de 20 µg par jour, mais elle diminue avec le temps et est d'environ 10 µg par jour après cinq ans. MIRENA ne contient aucun œstrogène.

dispositif en forme de T fait de polyéthylène

réservoir cylindrique contenant le lévonorgestrel

fils en polyéthylène



**Figure 9 : MIRENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel)**

### **Pharmacodynamique**

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 tomber enceintes ont été suivies pendant 24 mois. Pendant la période de 24 mois, près de 90 % des femmes sont tombées enceintes (16).

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 6](#)

(15). On a montré qu'une réduction des saignements produit une augmentation des taux d'hémoglobine et de ferritine sérique chez les femmes présentant une anémie provoquée par des saignements menstruels abondants (4).

**Tableau 6 : 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 %
Saignement 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 7](#)).

**Tableau 7 : 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 µg/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.

## **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 lévonorgestrel peut être décelé dans le sérum une heure après l'insertion de MIRENA. La concentration maximale est atteinte en deux semaines après l'insertion. Au départ, le système MIRENA libère le lévonorgestrel à raison de 20 µg par jour. Comme il y a un ralentissement de la libération, la concentration sérique médiane de lévonorgestrel baisse : elle est de 206 pg/mL (du 25<sup>e</sup> au 75<sup>e</sup> percentile : 151 pg/mL à 264 pg/mL) après six mois, mais de 194 pg/mL (146 pg/mL à 266 pg/mL) après 12 mois et de 131 pg/mL (113 pg/mL à 161 pg/mL) après 60 mois chez les femmes en âge de procréer de plus de 55 kg. 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 à 30 % en moyenne au cours du premier mois suivant l'insertion de MIRENA, est demeurée stable pendant la première année d'utilisation et a légèrement augmenté par la suite. Le volume de distribution apparent moyen du lévonorgestrel est d'environ 106 L.

## ***Métabolisme et élimination***

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.

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 (14).

## **Populations et affections particulières**

### ***Enfants (< 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'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

### ***Insuffisance hépatique***

MIRENA est contre-indiqué chez les femmes qui présentent une hépatopathie aiguë ou une tumeur hépatique (voir aussi **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

### ***Insuffisance rénale***

MIRENA n'a pas été étudié chez les femmes présentant une insuffisance rénale.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

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.

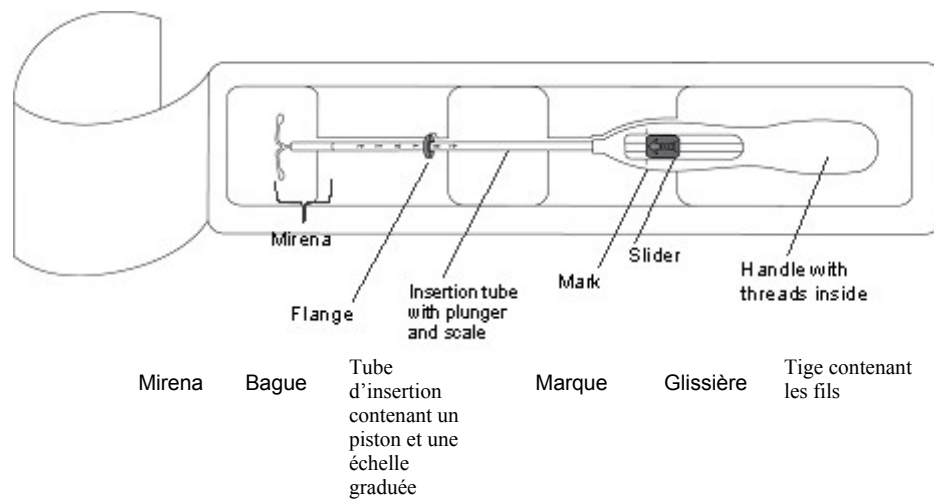
### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Le maniement de MIRENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel) doit se faire de façon aseptique. Une fois retiré de l'utérus, le système MIRENA doit être traité comme un déchet biologique dangereux et éliminé en conséquence. 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.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

MIRENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel) 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 EvoInserter présenté dans un emballage stérile. Le dispositif EvoInserter 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 10 : Dispositif d'insertion EvolInserter de MIRENA**

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

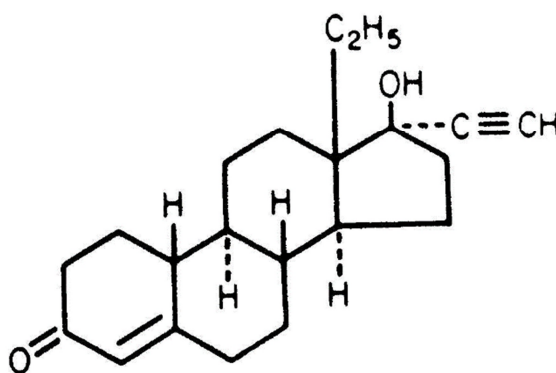
Dénomination commune : lévonorgestrel

Nom chimique : 18,19-dinorprégn-4-èn-20-yn-3-one,13-éthyl-17-hydroxy-,(17  $\alpha$ )(-)

Formule moléculaire :  $C_{21} H_{28} O_2$

Masse moléculaire : 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.

## ESSAIS CLINIQUES

### Contraception

Les essais cliniques ont systématiquement démontré la grande efficacité contraceptive de MIRENA. L'efficacité contraceptive de MIRENA a été étudiée au cours de trois essais cliniques auxquels ont participé un total de 2 379 femmes. Au cours d'un essai 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 cet essai, 168 femmes du groupe ayant utilisé MIRENA ont été inscrites à un deuxième essai 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 du troisième essai sur MIRENA, qui n'était pas comparatif, mené pendant cinq ans auprès de 390 femmes, l'indice de Pearl a été de 0,24. Les données réunies des trois essais 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 %.

### 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 8 : Résumé des données démographiques des sujets de l'étude de base sur la ménorragie**

Numéro de l'étude	Plan	Médicament à l'étude	Durée	N <sup>bre</sup> de sujets <sup>a</sup>	Âge moyen (écart)
309849 (17)	Étude multicentrique ouverte, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles	Produit étudié : MIRENA, 52 mg (20 µg/24 heures)	6 cycles	N = 82	38,3 ans (26 à 50 ans)
		Comparateur : 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 (26 à 53 ans)

N<sup>bre</sup> = nombre; p.o. = par voie orale  
a ensemble d'analyse intégral

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 9](#)). La proportion des sujets chez qui le traitement a réussi a statistiquement et cliniquement favorisé le groupe traité par MIRENA (voir [Tableau 10](#)).

**Tableau 9 : MIRENA par rapport à l'AMP : changement absolu du VSM à la fin de l'étude par rapport au départ – étude 309849, EAI**

Groupe traité	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 [68,3 à 431,4]	7,10 [0,0 à 1435,6]	-128,78 [-393,6 à 1242,2 <sup>b</sup> ]	p < 0,001
AMP	81	154,20 [63,4 à 456,0]	121,47 [0,0 à 437,7]	-17,77 [-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 10 : MIRENA par rapport à l'AMP : proportion des sujets chez qui le traitement a réussi<sup>a</sup> – étude 309849, EAI**

Critère	MIRENA N = 82 (n) [%]	AMP N = 83 (n) [%]	Différence entre les traitements (%)	IC de 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
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 tomberaient enceintes au cours de la première année d'utilisation.

**Tableau 11 : 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
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

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacodynamique**

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 µg/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 µg/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.



## **TOXICOLOGIE**

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 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 µg 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.

## **Reproduction et tératologie**

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 µg 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.

## RÉFÉRENCES

1. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, Inki P, Vaahtera K, Launonen A, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;106(4):813-7.
2. Schering AG. Incidence of complications requiring hospital treatment in LNG IUS users and a control group in 1999-2000. Clinical Study Report AZ32. Berlin: Schering AG. Company data on file.
3. Rogovskaya S, Rivera R, Grimes DA, Chen PL, Pierre-Louis B, Prilepskaya V, et al. Effect of a levonorgestrel intrauterine system on women with type 1 diabetes: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005;105(4):811-5.
4. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL, Clinical Practice GC. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(5):473-5.
5. Farmer RD, Preston TD. The risk of venous thromboembolism associated with low oestrogen oral contraceptives. *J Obstet Gynaecol.* 1995;15:195-200.
6. Lewis MA, Heinemann LA, MacRae KD, Bruppacher R, Spitzer WO. The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestagens: role of bias in observational research. The Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Contraception.* 1996;54(1):5-13.
7. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med.* 2004;164(18):1965-76.
8. Gaffield ME, Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB. Medical eligibility criteria for new contraceptive methods: combined hormonal patch, combined hormonal vaginal ring and the etonogestrel implant. *Contraception.* 2006;73(2):134-44.
9. Backman T, Rauramo I, Huhtala S, Koskenvuo M. Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(1):50-4.
10. ACOG Committee on Practice Bulletins -- Gynecology. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 59, January 2005. Intrauterine device. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):223-32.
11. Gareen IF, Greenland S, Morgenstern H. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: meta-analyses of published studies, 1974-1990. *Epidemiology.* 2000;11(5):589-97.
12. Black A, Francoeur D, Rowe T, Collins J, Miller D, Brown T, et al. SOGC clinical practice guidelines: Canadian contraception consensus. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004;26(3):219-54.
13. Harrison-Woolrych M, Ashton J, Coulter D. Uterine perforation on intrauterine device insertion: is the incidence higher than previously reported? *Contraception.* 2003;67(1):53-6.
14. Heikkila M, Haukkamaa M, Luukkainen T. Levonorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception.* 1982;25(1):41-9.

15. Suvisaari J, Lahteenmaki P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 1996;54(4):201-8.
16. Andersson K, Batar I, Rybo G. Return to fertility after removal of a levonorgestrel-releasing intrauterine device and Nova-T. *Contraception*. 1992;46(6):575-84.
17. Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, Lukkari-Lax E, Muysers C, Jensen JT. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(3):625-32.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

PrMIRENA®

### Système intra-utérin libérant du lévonorgestrel

*Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MIRENA et est destiné aux consommatrices. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur MIRENA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé ou un pharmacien.*

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Emploi du médicament

- Contraception pendant au maximum cinq ans.
- Traitement des saignements menstruels abondants inexplicables chez les femmes qui peuvent utiliser une méthode contraceptive hormonale et qui ont commencé à avoir des règles.

##### Effet du médicament

MIRENA est un système intra-utérin. Le lévonorgestrel est une hormone souvent utilisée dans les contraceptifs oraux combinés (ou pilules anticonceptionnelles) et est semblable à la progestérone, hormone sexuelle produite par l'organisme.

MIRENA agit en libérant lentement du lévonorgestrel dans l'utérus, soit à raison d'environ 20 microgrammes par jour. Cette quantité de lévonorgestrel :

- réduit l'épaississement mensuel normal de la muqueuse qui tapisse l'intérieur de l'utérus
- épaissit le mucus du col de l'utérus (ce qui entrave le passage des spermatozoïdes dans le col de l'utérus)
- entrave 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 contient au total 52 mg de lévonorgestrel, quantité suffisante pour prévenir la grossesse pendant cinq ans.

MIRENA ne contient aucun œstrogène.

L'efficacité contraceptive de MIRENA est aussi grande que celle des contraceptifs oraux. 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 tomberaient 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
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 DIU, qui sont implantés dans l'utérus et ne dépendent pas de la fidélité des utilisatrices au traitement.

##### Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament

MIRENA ne convient pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre de femmes, de graves effets secondaires peuvent survenir. Votre professionnel de la santé peut vous conseiller si vous présentez un trouble qui pourrait vous exposer à un risque. MIRENA doit toujours être utilisé sous surveillance médicale. Vous ne devez pas utiliser MIRENA si vous :

- êtes allergique au lévonorgestrel ou à un des autres ingrédients de MIRENA ou des composants du contenant (voir *Ingrédient médicinal* et *Ingrédients non médicinaux*, ci-dessous)
- êtes enceinte ou croyez l'être

- souffrez d'une maladie inflammatoire pelvienne ou d'une maladie inflammatoire pelvienne récurrente (voir *Infections*, ci-dessous)
- présentez une infection des voies génitales basses
- avez présenté une infection de l'utérus après un accouchement
- présentez des saignements vaginaux inexplicables
- présentez un trouble de l'utérus qui déforme la cavité utérine, tels de gros fibromes
- présentez une infection du col de l'utérus
- présentez des anomalies des cellules du col de l'utérus (le professionnel de la santé vous le dira)
- présentez une tumeur dépendante des progestatifs connue ou soupçonnée, dont le cancer du sein
- présentez une maladie ou une tumeur du foie
- avez présenté une infection de l'utérus après un avortement au cours des trois derniers mois
- souffrez d'endocardite bactérienne (infection des valvules du cœur ou de la membrane qui tapisse les cavités cardiaques)
- présentez un déficit immunitaire (le professionnel de la santé vous le dira)
- souffrez d'un cancer du sang ou de leucémie
- présentez ou avez déjà présenté une maladie trophoblastique (le professionnel de la santé vous le dira)
- présentez un cancer (tumeur maligne) de l'utérus ou du col de l'utérus).

### **Ingrédient médicamenteux**

Lévonorgestrel

### **Ingrédients non médicamenteux**

Sulfate de baryum, oxyde de fer noir, polydiméthylsiloxane, polyéthylène, silice

### **Présentation**

MIRENA (système intra-utérin libérant du lévonorgestrel) contient 52 mg de lévonorgestrel et libère jusqu'à 20 µg de lévonorgestrel par jour pendant 5 ans. Le système est à l'intérieur d'un dispositif d'insertion EvoInserté contenu dans un emballage.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **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 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.**

**MIRENA peut pénétrer ou perforer la paroi de l'utérus.**

AVANT d'utiliser MIRENA, consultez votre professionnel de la santé ou un pharmacien dans les cas suivants :

- 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
- vous avez des pertes vaginales inhabituelles ou désagréables (p. ex. malodorantes) ou des démangeaisons vaginales
- vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque ou des problèmes cardiaques quelconques
- vous souffrez ou avez déjà souffert de jaunisse (coloration jaune de la peau, du blanc des yeux et/ou des ongles)
- vous êtes diabétique ou avez des antécédents familiaux de diabète, souffrez d'hypertension ou avez des taux anormaux de lipides sanguins
- vous avez des antécédents 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 dépression
- vous portez des verres de contact
- vous présentez une anomalie cardiaque ou des troubles des valvules cardiaques
- vous fumez.

Si vous avez des antécédents familiaux de caillots de sang, de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux, vous devez le dire à votre professionnel de la santé.

Aucune femme n'ayant jamais eu d'enfant ou de moins de 18 ans n'a participé aux essais contrôlés sur MIRENA.

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

Si vous devez subir des épreuves 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 ne doit être utilisé que sous la surveillance d'un professionnel de la santé et un suivi assidu s'impose pour que les effets secondaires qui y sont associés puissent être cernés. 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. Consultez votre professionnel de la santé de quatre à douze semaines après l'examen initial et, par la suite, au moins une fois par année. Si votre professionnel de la santé vous a remis une fiche de rappel, apportez-la avec vous à tous vos rendez-vous. N'utilisez MIRENA que sur l'avis de votre professionnel de la santé et suivez toutes ses directives, 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.

### Risques de l'utilisation de MIRENA

#### 1. Troubles circulatoires (dont caillots de sang dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)

Selon certaines études, le risque de caillot de sang pourrait être légèrement plus élevé chez les femmes qui prennent un contraceptif oral ne contenant qu'un progestatif, mais les résultats ne sont pas certains. Discutez avec votre professionnel de la santé des facteurs de risque de caillot de sang.

Téléphonez sans tarder à votre professionnel de la santé si un des signes et symptômes ci-dessous d'effets indésirables graves survient :

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

- perte partielle ou totale soudaine de la vue, symptôme pouvant témoigner d'un caillot de sang dans un œil.

Tous les troubles ci-dessus peuvent être mortels ou invalidants. Il arrive aussi dans de rares cas qu'un caillot se forme dans un vaisseau sanguin de l'œil, ce qui cause une cécité ou une diminution de l'acuité visuelle, ou dans un vaisseau qui alimente en sang un bras ou une jambe, ce qui porte atteinte au membre ou en entraîne l'amputation.

#### 2. Cancer du sein

Les plus importants 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.

Certaines études ont démontré que le risque de cancer du sein ne semble pas être accru par l'utilisation de contraceptifs ne contenant qu'un progestatif, tels que MIRENA. Des études plus approfondies devront toutefois être menées pour confirmer qu'il n'y a pas d'augmentation du risque. Si vous trouvez une masse dans vos seins, dites-le à votre professionnel de la santé. Discutez avec votre professionnel de la santé de l'auto-examen des seins. Un examen annuel des seins par un professionnel de la santé est recommandé chez toutes les femmes.

#### 3. Diabète

Chez les utilisatrices de MIRENA qui sont atteintes de diabète, la glycémie doit être surveillée de près.

#### 4. Infections

Au cours des trois semaines suivant l'insertion d'un système ou dispositif intra-utérin, le risque d'une grave infection pelvienne appelée maladie inflammatoire pelvienne est accru. Les autres facteurs de risque connus comprennent multiples partenaires sexuels, rapports sexuels fréquents et jeune âge. La maladie inflammatoire pelvienne peut causer de graves problèmes tels que stérilité, grossesse ectopique ou douleur pelvienne constante. La maladie inflammatoire pelvienne est en général traitée au moyen d'antibiotiques, mais dans les cas graves, une chirurgie peut être nécessaire. Si vous présentez un des signes suivants de maladie inflammatoire pelvienne, 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

Une grossesse ectopique (développement à l'extérieur de l'utérus d'un ovule fécondé) est possible chez les utilisatrices de MIRENA, comme chez les femmes qui n'utilisent aucune méthode de contraception. Le risque de grossesse ectopique est



toutefois plus élevé si vous utilisez MIRENA mais tombez quand même enceinte. La grossesse ectopique est un état grave. Par conséquent, 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 de l'ovaire sont courants chez les utilisatrices de MIRENA. Ces kystes disparaissent en général d'eux-mêmes après quelques mois, mais peuvent 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 et/ou quand MIRENA est inséré jusqu'à 36 semaines après l'accouchement. Le risque de perforation peut être plus grand chez les femmes dont l'utérus a une forme anormale 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, ingrédient médicinal de MIRENA, ont été retrouvées dans le lait d'utilisatrices de MIRENA, mais elles ne semblent 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. 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, le système doit être retiré dès que possible, faute de quoi les risques de fausse couche ou d'accouchement avant terme sont plus élevés. Comme on sait peu de choses de l'effet du lévonorgestrel sur le développement du nourrisson, le risque d'effet défavorable ne peut être totalement écarté. Le retrait de MIRENA ou l'exploration de l'utérus peut causer un avortement spontané. Demandez à votre professionnel de la santé quels sont les risques pour 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 et pas moins de six semaines après l'accouchement.

MIRENA peut être inséré immédiatement après un avortement survenant au premier trimestre. 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 tomber enceinte, demandez à votre professionnel de la santé de retirer MIRENA; vous retrouverez votre degré de fécondité habituel peu de temps après. 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.

#### Effet de MIRENA sur les règles

MIRENA modifiera votre cycle menstruel. Il se pourrait que vous ayez souvent de petites pertes de sang ou de légers saignements en plus de vos règles pendant les trois à six premiers mois. Il est aussi possible que vous ayez des saignements abondants ou prolongés pendant cette période.

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

Une fois MIRENA retiré, les règles devraient se normaliser.

#### Cessation 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.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même des médicaments sans ordonnance, ou des produits à base d'herbes médicinales, veuillez en informer votre professionnel de la santé ou le pharmacien.

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 les contraceptifs hormonaux moins fiables. Ces médicaments sont peu susceptibles de rendre MIRENA moins fiable, bien que la question n'ait pas été étudiée, parce que MIRENA libère une très petite quantité d'hormone et qu'il la libère dans l'utérus.

Comme le support en forme de T de MIRENA contient du sulfate de baryum, il est visible à la radiographie.

## UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

### Dose habituelle

### Illustration de 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 et à confirmer qu'il est toujours en place une fois qu'il a été inséré.

### Insertion de MIRENA

Avant d'insérer MIRENA, le professionnel de la santé effectuera un examen pelvien pour déterminer la position et la taille de votre utérus. Il insérera ensuite 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.

Après l'insertion, vous pourriez ressentir des douleurs ressemblant à des crampes menstruelles, mais ces douleurs disparaissent généralement en quelques jours.

Chez la plupart des femmes, l'insertion de MIRENA n'est que légèrement désagréable, mais elle peut l'être davantage dans certains cas. Si cela vous inquiète, discutez 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 épileptiques, l'insertion peut déclencher une crise d'épilepsie.

MIRENA ou une de ses parties peut dans de rares cas perforer la paroi de l'utérus pendant l'insertion, et se retrouver à l'extérieur de l'utérus. Le cas échéant, MIRENA doit être retiré.

Après l'insertion de MIRENA, votre médecin pourrait vous remettre une fiche de rappel pour les visites de suivi. Apportez-la à tous vos rendez-vous.

### 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 7 jours après le début des règles, utilisez un condom ou un diaphragme, ou abstenez-vous d'avoir des relations sexuelles vaginales au cours des 7 jours suivants. MIRENA ne doit pas servir de contraceptif d'urgence. Quand le système doit être remplacé, il n'est pas nécessaire d'attendre le début des règles.

### Combien de temps l'insertion prend-elle?

Une fois que le professionnel de la santé a effectué l'examen pelvien, il lui faut habituellement quelques minutes pour insérer le système.

### 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 7 jours après le début des règles, utilisez un condom ou un diaphragme pendant les 7 jours suivants, ou abstenez-vous d'avoir des relations sexuelles vaginales au cours des 7 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. MIRENA peut demeurer en place pendant cinq ans avant de devoir être 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 qu'une perforation utérine soit survenue. Consultez votre professionnel de la santé et, dans l'intervalle, utilisez une méthode de contraception non hormonale. Vous devez aussi consulter votre professionnel de la santé si vous pouvez toucher à l'extrémité de MIRENA lui-même.

**MIRENA nuit-il aux rapports sexuels?**

Pendant les rapports sexuels, ni vous ni votre partenaire ne devriez pouvoir sentir MIRENA. Dans le cas contraire, ou si vous ressentez des douleurs ou une gêne que vous croyez causées par MIRENA, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels avant d'avoir consulté votre professionnel de la santé pour qu'il s'assure que le système est toujours dans la bonne position.

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

**Puis-je utiliser des tampons?**

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

**MIRENA peut-il être expulsé?**

Il est possible, bien que peu probable, que MIRENA soit expulsé totalement ou en partie. Le cas échéant, il ne confère pas de protection contre la grossesse.

L'augmentation inhabituelle du flux menstruel pourrait être un signe d'expulsion de MIRENA.

Si vous croyez que MIRENA a été expulsé, utilisez une méthode de contraception non hormonale en attendant de voir votre professionnel de la santé.

**Retrait de MIRENA**

MIRENA ne doit pas demeurer en place pendant plus de cinq ans. Si vous désirez faire retirer MIRENA, consultez votre

professionnel de la santé. Il est habituellement très facile de retirer MIRENA. Vous devez toutefois savoir que vous pourriez tomber enceinte après le retrait de MIRENA si vous avez eu des rapports sexuels au cours de la semaine précédente.

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

**Dose oubliée**

Si vous désirez continuer d'utiliser MIRENA après cinq ans, votre professionnel de la santé peut insérer un autre système après avoir retiré le vieux. Si le système retiré était en place depuis plus de cinq 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.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires de MIRENA sont plus fréquents au cours des mois suivant l'insertion et s'atténuent graduellement par la suite.

Les irrégularités 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.

Les effets secondaires ci-dessous ont aussi été observés au cours des études menées auprès d'utilisatrices de MIRENA.

Douleur mammaire, complication liée aux dispositifs intra-utérins, douleur, règles douloureuses, altération de l'humeur, maux de tête, acné, pertes génitales, douleur dorsale, saignements de retrait, kyste de l'ovaire, réduction de la pulsion sexuelle, prise de poids, ménorragie, dépression, infection vaginale, nervosité, nausées, hémorragie vaginale, trouble de la peau.

Effet secondaire de fréquence inconnue : bris du dispositif.

Peu de femmes utilisant MIRENA après la naissance ont signalé une baisse de production de lait.

Les effets secondaires comme les saignements menstruels irréguliers et les nausées devraient disparaître une fois que votre organisme s'est adapté à MIRENA. Si ces symptômes ne disparaissent pas ou si vous croyez mal réagir à MIRENA ou avez un problème qui n'est pas mentionné ci-dessus, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet secondaire possible		Consultez votre professionnel de la santé ou un pharmacien		Obtenez sans tarder des soins médicaux
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Courant</b>	Saignement vaginal	✓		
	Symptômes d'infection vaginale, tels que démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles ou abondantes		✓	
	Maux de tête	✓		
	Douleur abdominale		✓	
	Douleur pelvienne ou dorsale		✓	
	Humeur dépressive ou nervosité		✓	
	Expulsion de MIRENA		✓	
<b>Peu courant</b>	Douleur intense de la partie inférieure de l'abdomen parfois accompagnée de saignements et pouvant témoigner d'une perforation de l'utérus		✓	
	Migraine		✓	
	Sensation de plénitude ou de constriction abdominale	✓		
	Douleur persistante de la partie inférieure de l'abdomen accompagnée de fièvre ou de pertes vaginales inhabituelles et pouvant témoigner d'une infection pelvienne		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet secondaire possible		Consultez votre professionnel de la santé ou un pharmacien		Obtenez sans tarder des soins médicaux
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
	Douleur persistante de la partie inférieure de l'abdomen accompagnée de nausées ou d'une sensibilité des seins et/ou de saignements vaginaux pouvant témoigner d'une grossesse intra-utérine, d'une fausse couche ou d'une grossesse ectopique		✓	
			✓	
			✓	
<b>Très rare</b>	Réaction allergique dont démangeaisons et rash, et œdème du visage, des lèvres, des joues, de la langue et/ou de la gorge			✓

Consultez aussi la rubrique du présent dépliant intitulée Risque de l'utilisation de MIRENA – Troubles circulatoires.

*Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant l'utilisation de MIRENA, communiquez avec votre professionnel de la santé ou un pharmacien.*

#### CONSERVATION

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

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

## DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

### Programme Canada Vigilance

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous.

- Rendez-vous sur le site [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).
- Composez sans frais le 1-866-234-2345.
- Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :
  - sans frais par télécopieur au 1-866-678-6789 ou
  - par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez d'abord avec un professionnel de la santé ou un pharmacien, puis avec le Service de l'information médicale de Bayer par téléphone (1-800-265-7382) ou par courriel ([canada.medinfo@bayer.com](mailto:canada.medinfo@bayer.com)).

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site <http://www.bayer.ca> ou communiquez avec le commanditaire au numéro de téléphone ou à l'adresse électronique donnés ci-dessus.

Le dépliant a été rédigé par Bayer Inc.



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

Dernière révision : 14 juin 2019

© 2019, Bayer Inc.

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