**Mirena**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Mirena 20 microgrammes / 24 heures, système de diffusion intra-utérin (SIU)

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : lévonorgestrel 52 mg. Le taux moyen de libération *in vivo* est de 20 microgrammes/24 heures au cours de la première année.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Système de diffusion intra-utérin (SIU) à libération de lévonorgestrel.
Le produit se compose d'un noyau médicamenteux blanc ou blanc cassé, enrobé d'une membrane semi-opaque et monté sur la tige verticale d'un corps en forme de T. Une extrémité de la tige verticale du corps en T est dotée d'un œillet, tandis que l'autre extrémité comporte deux bras horizontaux. Les fils de retrait bruns du SIU sont fixés à l'œillet. Le corps en T de Mirena contient du sulfate de baryum, ce qui permet de visualiser Mirena à la radiographie. La tige verticale se niche dans l'inserteur, à la pointe de l'applicateur. Le SIU et l'applicateur sont substantiellement exempts d'impuretés visibles.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Contraception
Ménorragie idiopathique
Protection contre une hyperplasie de l'endomètre pendant une thérapie substitutive par des œstrogènes.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration
Mirena est inséré dans la cavité utérine. Il reste efficace pendant 8 ans dans l'indication de contraception et pendant 5 ans dans les indications de ménorragie idiopathique et de protection contre une hyperplasie de l'endomètre pendant un traitement substitutif par des œstrogènes.
Mirena peut être utilisé chez les femmes en thérapie de substitution hormonale, en association avec des préparations d'œstrogènes per os ou transdermiques sans progestatifs.
Pour connaître les délais de retrait/renouvellement, voir la section « Retrait/Renouvellement ».
*Insertion et retrait/renouvellement*
Mirena est livré dans un emballage stérile qui ne doit pas être ouvert avant l'insertion. Le produit exposé doit être traité de manière aseptique. Si la fermeture de l'emballage stérile est endommagée, le SIU doit être éliminé.
Mirena est fourni avec une carte patiente à l'intérieur de l'étui carton. Remplissez la carte patiente et remettez-la à la patiente après l'insertion.
*Insertion*
Il est fortement recommandé que Mirena ne soit inséré que par un professionnel de santé familiarisé avec la technique d'insertion de Mirena ou qui a suivi une formation suffisante concernant l'insertion de Mirena.
Avant l'insertion, la patiente doit avoir été soigneusement examinée afin de détecter toute contre-indication à l'insertion d'un SIU. Toute grossesse doit être exclue avant l'insertion. Interroger la femme sur sa période d'ovulation et sur une possible conception avant d'utiliser ce produit. Mirena ne doit pas être utilisé comme une méthode de contraception post-coïtale (voir rubriques 4.3 et 4.4 sous le paragraphe « Examen médical/ consultation »).
Tableau 1 : Quand insérer Mirena chez les femmes en âge de procréer

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

**Insertion immédiate post-partum (IIPP)**
Il est généralement recommandé de ne pas effectuer d'insertion post-partum avant 6 semaines après l'accouchement. L'insertion immédiate post-partum (insertion immédiatement après expulsion du placenta) ne doit être proposée que dans les cas où cela fait partie des pratiques cliniques acceptées localement, après une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque, et doit être réalisée par des professionnels de santé formés et expérimentés dans l'IIPP.
Le cas échéant, les femmes doivent être informées pendant la grossesse de la possibilité d'une insertion immédiate post partum, et du fait que celle-ci est associée à un risque accru d'expulsion (voir rubrique 4.4 « Expulsion »), qui peut passer inaperçue. Dans le cadre de cette information, les femmes doivent être averties de la nécessité de procéder à un auto-examen après 6 à 8 semaines et informées des méthodes de contraception alternatives afin de permettre une prise de décision éclairée.
REMARQUE : l'inserteur fourni avec Mirena n'est pas adapté à l'insertion immédiate post-partum. L'utilisation de l'inserteur pour l'IIPP augmentera le risque de positionnement incorrect et d'expulsion.
Pour l'insertion immédiate post-partum, retirez Mirena de l'inserteur en le chargeant d'abord, puis en libérant le DIU de l'inserteur, et insérez-le conformément aux pratiques établies. Se reporter aux figures 2 et 7 des instructions d'insertion pour savoir comment charger et libérer Mirena de l'inserteur.
*Informations importantes à prendre en compte pendant ou après l'insertion*
En cas d'insertion difficile et/ou de douleur ou de saignement durant ou après l'insertion, il convient d'envisager l'éventualité d'une perforation et de prendre les mesures appropriées, telles qu'un examen physique et une échographie.
Après l'insertion, les femmes doivent être réexaminées après 4 à 12 semaines pour vérifier les fils et pour s'assurer que le dispositif est bien positionné. L'examen physique seul (y compris la vérification des fils) peut ne pas être suffisant pour exclure une perforation partielle et une échographie peut être envisagée (voir rubrique 4.4).
Quand Mirena est utilisé comme protection de l'endomètre lors d'un traitement substitutif par des œstrogènes, il peut être introduit à tout moment chez les femmes aménorrhéiques ou pendant les derniers jours des règles ou des saignements de privation.
*Retrait/renouvellement*
*Dans l'indication de contraception* : Le retrait ou le renouvellement du dispositif se fera après 8 ans d'utilisation au maximum.
*Poursuite de la contraception après le retrait*

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

*Dans l'indication de ménorragie idiopathique* : Le dispositif doit être retiré ou renouvelé en cas de retour des symptômes de ménorragies fonctionnelles. En cas de non-résurgence des symptômes après 5 ans d'utilisation, le maintien du dispositif peut être envisagé. Il peut être retiré ou renouvelé au plus tard au bout de 8 ans.
*Dans l'indication de protection contre une hyperplasie de l'endomètre pendant un traitement substitutif par des œstrogènes :* Le dispositif doit être retiré ou renouvelé au plus tard au bout de 5 ans.
Le retrait de Mirena est effectué en tirant délicatement sur les fils à l'aide d'une pince. L'utilisation d'une force excessive ou d'instruments pointus lors du retrait peut entrainer la casse du dispositif. Après le retrait de Mirena, le dispositif doit être inspecté pour s'assurer qu'il est intact et qu'il a été retiré entièrement. Lors de retraits difficiles, des cas isolés ont été rapportés où le cylindre contenant l'hormone avait glissé sur les bras latéraux les cachant ainsi de la vue du professionnel de santé. Cette situation ne nécessite pas d'autre intervention dès que l'intégrité du DIU retiré a été vérifiée. Les extrémités arrondies des bras latéraux empêchent généralement le cylindre de se détacher complètement des bras. Si les fils ne sont pas visibles mais que la présence du système dans la cavité utérine est confirmée par l'échographie ou par une autre méthode, celui-ci peut être retiré avec une étroite pince tire-balle. Dans ce cas, la dilatation du canal cervical ou une autre intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire.
Informations complémentaires concernant les populations particulières

*Population pédiatrique*
Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Mirena avant les premières règles.

*Patientes gériatriques*
Mirena n'a pas été étudié chez les femmes âgées de plus de 65 ans.

*Patientes atteintes d'insuffisance hépatique*
Mirena est contre-indiqué chez les femmes qui souffrent d'une affection hépatique aiguë ou d'une tumeur hépatique (voir 4.3 Contre-indications).

*Patientes atteintes d'insuffisance rénale*
Mirena n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale.

## 4.3 Contre-indications

- Grossesse existante ou suspectée ;
- Tumeurs sensibles aux progestatifs, p. ex. cancer du sein
- Inflammation pelvienne existante ou récidivante ;
- Cervicite
- Infection des voies génitales basses ;
- Endométrite postpartum ;
- Avortement avec une infection au cours des 3 derniers mois ;
- Affections causant une sensibilité accrue aux infections, y compris l'immunodépression de stade avancé
- Dysplasie du col utérin ;
- Tumeur maligne du col utérin ou de l'utérus ;
- Hémorragie utérine anormale non diagnostiquée ;
- Anomalie de l'utérus, congénitale ou acquise, notamment myomes utérins s'ils déforment la cavité utérine ;
- Affections hépatiques aiguës ou tumeur hépatique ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisation de Mirena en association avec un œstrogène dans le cadre d'un traitement hormonal de substitution
Si l'on utilise Mirena en association avec un œstrogène dans le cadre d'un traitement hormonal de substitution, consulter les informations de sécurité relatives à l'œstrogène et les suivre également.

Si l'un des phénomènes suivants existe ou apparaît pour la première fois, Mirena peut être utilisé moyennant le contrôle soigneux d'un spécialiste ou son retrait doit être envisagé :

- migraine, migraine ophtalmique avec perte asymétrique de la vision ou d'autres symptômes indiquant un accident ischémique transitoire,
- mal de tête exceptionnellement intense,
- jaunisse,
- augmentation marquée de la tension artérielle,
- affections artérielles graves telles qu'accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde.
- thromboembolie veineuse aiguë

Mirena peut être utilisé avec la prudence nécessaire chez les femmes ayant une anomalie cardiaque congénitale ou une affection des valvules, et qui sont de ce fait exposées à un risque d'endocardite infectieuse.
De faibles doses de lévonorgestrel peuvent nuire à la bonne tolérance du glucose ; la glycémie des utilisatrices diabétiques de Mirena doit donc être surveillée. En général, il n'est toutefois pas nécessaire d'adapter le schéma thérapeutique des patientes diabétiques qui utilisent Mirena.
Des saignements irréguliers peuvent masquer certains symptômes et signes de polypes endométriaux ou de cancer, et, dans ces cas, il y a lieu d'envisager des mesures diagnostiques.
Mirena n'est pas la méthode de premier choix pour les femmes ménopausées dont l'utérus est en voie d'atrophie avancée.

1. Examen médical / consultation

Avant l'insertion, la femme doit être informée de l'efficacité, des risques, y compris les signes et symptômes de ces risques tels que décrits la notice, et des effets indésirables de Mirena. Un examen gynécologique comprenant un examen pelvien et une palpation des seins doivent être effectués. Un frottis cervical doit être réalisé si le médecin l'estime nécessaire. Toute grossesse ou maladie sexuellement transmissible doit être exclue, et les infections génitales doivent être traitées efficacement. La position de l'utérus et la taille de la cavité utérine doivent être déterminées. Il est très important que Mirena soit placé au fond de l'utérus afin d'exposer uniformément l'endomètre au progestatif, de prévenir son expulsion et d'augmenter son efficacité. C'est pourquoi il convient de suivre scrupuleusement les instructions d'insertion. La technique d'insertion étant différente de celle d'autres dispositifs intra-utérins, une attention particulière doit être consacrée à l'exercice de la bonne technique d'insertion.
Les instructions d'insertion et l'inserteur fournis avec Mirena ne sont pas adaptés à l'insertion immédiate post-partum (voir rubrique 4.2).
L'insertion et le retrait peuvent s'accompagner d'un peu de douleur et de saignement. Ces interventions peuvent, suite à une réaction vasovagale, donner lieu à des évanouissements ou, chez les patientes épileptiques, à une crise d'épilepsie.
La femme doit à nouveau être examinée 4 à 12 semaines après l'insertion. Une échographie vaginale peut être envisagée pour vérifier la bonne position du dispositif. Si Mirena ne peut être localisé dans la cavité utérine, une expulsion ou une perforation complète doit être envisagée (voir paragraphe « Perforation » ci-dessous) et une radiographie peut être utilisée. Par la suite, un nouvel examen doit être effectué une fois par an, ou plus fréquemment si cela est cliniquement indiqué.
Mirena n'est pas destiné à être utilisé comme contraceptif postcoïtal.
Il est recommandé d'exclure une pathologie de l'endomètre avant d'insérer Mirena, car des saignements irréguliers ou du spotting apparaissent souvent pendant les premiers mois de traitement.
Perforation

Les systèmes intra-utérins peuvent perforer ou pénétrer la paroi utérine ou le col utérin; cela se produit généralement lors de l'insertion, mais il se peut qu'il ne soit décelé que plus tard. L'efficacité de Mirena peut alors être diminuée. Dans certains de ces cas, le dispositif peut être situé à l'extérieur de la cavité utérine. Dans ce cas, le système doit être retiré. Une intervention chirurgicale peut s'avérer nécessaire.

Dans une importante étude de cohorte prospective non interventionnelle et comparative, avec une période d'observation de 1 an, chez des utilisatrices de DIU (N = 61 448 femmes), l'incidence de perforation a été de 1,3 (IC à 95 % : 1,1 - 1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte globale de l'étude. Cette incidence a été de 1,4 (IC à 95 % : 1,1 - 1,8) pour 1000 insertions dans la cohorte Mirena et de 1,1 (IC à 95 % : 0,7 - 1,6) pour 1000 insertions dans la cohorte DIU au cuivre.

L'étude a montré que l'allaitement au moment de l'insertion et une insertion dans les 36 semaines après l'accouchement étaient tous les deux associés à un risque accru de perforation (voir tableau 2). Ces deux facteurs de risque étaient indépendants du type de DIU utilisé.

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

| | Allaitement au moment de l'insertion | Pas d'allaitement au moment de l'insertion |
|---|---|---|
| Insertion ≤ 36 semaines après l'accouchement | 5,6<br>(IC à 95 % 3,9-7,9 ; N = 6047 insertions) | 1,7<br>(IC à 95 % 0,8-3,1 ; N = 5927 insertions) |
| Insertion > 36 semaines après l'accouchement | 1,6<br>(IC à 95 % 0,0-9,1 ; N = 608 insertions) | 0,7<br>(IC à 95 % 0,5-1,1 ; N = 41 910 insertions) |

Lorsque l'on a allongé la période d'observation à 5 ans pour un sous-groupe de cette étude (N = 39 009 femmes utilisant Mirena ou un DIU en cuivre, 73% de ces femmes avaient des informations disponible pendant la période de suivi complète de 5 ans), l'incidence des perforations détectées à quelque moment que ce soit pendant cette période de 5 ans était de 2,0 (IC à 95 % : 1,6 – 2,5) pour 1000 insertions. L'allaitement au moment de l'insertion et une insertion dans les 36 semaines après l'accouchement étaient également confirmés comme facteurs de risque dans le sous-groupe, qui a été surveillé pendant 5 ans.
Le risque de perforation peut être augmenté chez la femme présentant un utérus rétroversé fixé.

L'examen de contrôle après l'insertion doit suivre les recommandations fournies ci-dessus au paragraphe « Examen médical/consultation » y compris la possibilité d'utiliser un examen échographique vaginal pour déterminer la position correcte du système 4 à 12 semaines plus tard, qui peut être adapté selon les indications cliniques chez les femmes présentant des facteurs de risque de perforation.
Fils non visibles

Si, lors d'un examen de contrôle, les fils de retrait ne sont pas visibles au niveau du col utérin, il faut s'assurer qu'une grossesse est exclue. Il est possible que les fils se soient rétractés à l'intérieur de l'utérus ou du canal cervical et qu'ils apparaissent à nouveau au cours de la menstruation suivante. Si la grossesse est exclue, on peut généralement localiser les fils par un examen prudent en utilisant un instrument approprié. S'ils restent introuvables, il faut envisager l'éventualité d'une expulsion ou d'une perforation. Un examen échographique vaginal peut être utilisé pour déterminer la position correcte du système. Si l'examen échographique n'est pas réalisable ou ne donne pas de résultat, un examen radiologique peut localiser Mirena.
Lorsqu'une femme poursuit l'utilisation de Mirena, placé initialement dans un but contraceptif, une pathologie de l'endomètre doit être exclue si des troubles des saignements apparaissent après le début d'une thérapie substitutive par des œstrogènes.
Si les saignements sont irréguliers suite à un usage prolongé, des mesures diagnostiques appropriées doivent également être prises.

2. Saignements peu fréquents / aménorrhée

Parmi les utilisatrices en âge de procréer, il se développe progressivement des saignements peu fréquents et une aménorrhée chez 57 % et 16 % des femmes, respectivement. À la fin de la huitième année d'utilisation de Mirena, des saignements peu fréquents sont apparues chez 26 % des personnes ayant utilisé Mirena et une aménorrhée est apparue chez 34 %. La possibilité d'une grossesse doit être envisagée si les règles ne surviennent pas dans les 6 semaines qui suivent le début des règles précédentes. Répéter le test de grossesse n'est pas nécessaire chez les femmes aménorrhéiques à moins que d'autres signes ne témoignent d'une grossesse.
Lorsque Mirena est utilisé en association avec un traitement substitutif par des œstrogènes, les saignements disparaissent progressivement chez la majorité des femmes au cours de la première année.

3. Infection pelvienne

L'inserteur contribue à prévenir la contamination de Mirena par des micro-organismes pendant l'insertion et le système d'insertion est conçu pour réduire le risque d'infection à son minimum. Chez les utilisatrices de DIU au cuivre, la plus grande fréquence d'infections pelviennes survient pendant le premier mois après l'insertion et diminue par la suite. Un facteur de risque connu des infections pelviennes est la multiplicité des partenaires sexuels. Les infections pelviennes peuvent avoir des conséquences graves, diminuer la fertilité et augmenter le risque de grossesse extra-utérine. Comme c'est le cas avec d'autres interventions gynécologiques ou chirurgicales, une infection sévère ou septicémie (incluant une septicémie à streptocoques du groupe A) peut survenir après l'insertion d'un DIU, mais ces incidents sont extrêmement rares.
Il faut retirer Mirena si la patiente souffre d'endométrites ou d'infections pelviennes récidivantes, ou si une infection aiguë est grave ou ne répond pas au traitement en quelques jours.
Même en présence de symptômes infectieux de moindre importance, il est indiqué de pratiquer des examens bactériologiques et il est conseillé de garder la patiente sous surveillance.

4. Expulsion

Dans les essais cliniques menés avec Mirena dans l'indication contraception, l'incidence des expulsions a été faible (< 4 % des insertions) et du même ordre que celle décrite pour les autres systèmes ou dispositifs intra-utérins. Des douleurs et saignements peuvent être les symptômes d'une expulsion partielle ou totale de Mirena. Le système peut également être expulsé de la cavité utérine sans que la femme s'en aperçoive, ce qui peut entraîner une grossesse non désirée. Etant donné que Mirena diminue les saignements menstruels, leur augmentation peut être le signe d'une expulsion.
Le risque d'expulsion est augmenté chez :

- Les femmes ayant des antécédents de saignements menstruels abondants (y compris les femmes qui utilisent Mirena pour le traitement des saignements menstruels abondants).
- Les femmes ayant un IMC supérieur à la normale au moment de l'insertion; ce risque augmente progressivement avec l'augmentation de l'IMC.
- Les femmes ayant eu une insertion immédiate post-partum (la littérature disponible estime que le taux d'expulsion se situe entre 10 % et 44 %, voir la rubrique 4.8)

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

En cas d'expulsion partielle, l'efficacité de Mirena peut être diminuée.

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

5. Cancer du sein

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a rapporté l'existence d'un risque relatif légèrement accru (RR=1,24) de diagnostic de cancer du sein chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés (COC), principalement en cas d'utilisation de préparations à base d'un œstrogène et d'un progestatif. Le risque accru disparaît progressivement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation du COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de diagnostics de cancer du sein est faible chez les femmes qui utilisent un COC ou qui en ont récemment utilisé, par rapport au risque de cancer du sein observé tout au long de la vie. Le risque de diagnostic de cancer du sein est potentiellement du même ordre chez les utilisatrices de pilules contraceptives uniquement à base d'un progestatif que chez les femmes utilisant un COC.
Un certain nombre d'études observationnelles ont examiné le risque de diagnostic du cancer du sein chez les utilisatrices de DIU au lévonorgestrel, principalement en comparaison avec le risque chez les personnes qui n'utilisaient pas de contraceptifs hormonaux ou celles qui n'utilisaient pas de DIU au lévonorgestrel. Bien que certaines de ces études aient suggéré un risque relatif légèrement accru chez les utilisatrices de DIU au lévonorgestrel, d'autres ne l'ont pas observé, et les preuves disponibles sont globalement moins concluantes que pour les COC.
Risque chez les femmes ménopausées
Le risque de cancer du sein augmente chez les femmes ménopausées utilisant un traitement hormonal de substitution (THS) systémique (c.-à-d. par voie orale ou transdermique). Ce risque est plus élevé en cas de THS combiné oestroprogestatif qu'en cas de THS uniquement à base d'un œstrogène. Pour des informations supplémentaires, consulter les informations relatives au composant œstrogène du traitement.

6. Grossesse ectopique

Les femmes présentant une anamnèse de grossesse extra-utérine, d'opération des trompes ou d'infection pelvienne ont un risque accru de grossesse ectopique. La possibilité d'une grossesse extra-utérine doit être envisagée en cas de douleurs abdominales basses, en particulier en l'absence de règles, ou si une femme en aménorrhée se met à saigner. Le risque absolu de grossesse ectopique est faible chez les utilisatrices de Mirena, étant donné qu'on observe généralement une diminution de la probabilité de grossesse chez les utilisatrices de Mirena, comparé aux

femmes n'utilisant aucune contraception. Dans une importante étude de cohorte prospective, non interventionnelle et comparative, avec une période d'observation d'un an, le taux de grossesse extra-utérine observé avec Mirena a été de 0,02 %. Lors des essais cliniques avec Mirena, la fréquence absolue de grossesse ectopique était d'environ 0,1 % par an, contre 0,3 à 0,5 % par an chez les femmes n'utilisant aucune contraception. Cependant, si une femme tombe enceinte alors que Mirena est en place, le risque relatif de grossesse ectopique est plus élevé.

7. Kystes ovariens

Etant donné que l'effet contraceptif de Mirena est essentiellement local, les femmes en âge de procréer présentent habituellement un cycle ovulatoire avec rupture folliculaire. L'atrésie du follicule est parfois retardée et le développement folliculaire se poursuit. Ces follicules volumineux ne peuvent pas être distingués cliniquement de kystes ovariens. Des kystes ovariens ont été signalés en tant qu'effet indésirable chez environ 7 % des utilisatrices de Mirena. La plupart de ces follicules sont asymptomatiques, bien que certains puissent être associés à des douleurs pelviennes ou à de la dyspareunie.
Dans la plupart des cas, les kystes ovariens disparaissent spontanément au cours des 2 à 3 mois suivant l'observation. Si tel n'était pas le cas, il est conseillé de poursuivre une surveillance par échographie et d'envisager d'autres mesures diagnostiques/thérapeutiques. Une intervention chirurgicale est rarement requise.

8. Troubles psychiatriques

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur professionnel de santé en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.
11. Précautions au moment du retrait
L'utilisation d'une force excessive ou d'instruments pointus lors du retrait peut entraîner la casse du dispositif (voir rubrique 4.2). Après le retrait de Mirena, le dispositif doit être inspecté pour s'assurer qu'il est intact et qu'il a été complètement retiré.

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

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments qui induisent ou inhibent les enzymes microsomales, ce qui peut entraîner une augmentation ou une diminution de la clairance des hormones sexuelles.
*Substances augmentant la clairance du lévonorgestrel, p. ex. :*
Phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine et peut-être aussi oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine et produits contenant du millepertuis.
L'influence de ces médicaments sur l'efficacité de Mirena n'est pas connue mais, compte tenu du mécanisme d'action local de Mirena, il est présumé que cette influence n'est pas de grande importance.
*Substances ayant des effets variables sur la clairance du lévonorgestrel :*
Lors d'administration simultanée avec des hormones sexuelles, bon nombre d'inhibiteurs de protéase du VIH/VHC et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse peuvent augmenter ou diminuer la concentration du progestatif.
*Substances diminuant la clairance du lévonorgestrel (inhibiteurs enzymatiques), p. ex. :*
Les inhibiteurs puissants et modérément puissants du CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (p. ex. fluconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. clarithromycine, érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du progestatif.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

- Grossesse

L'utilisation de Mirena est contre-indiquée en cas de grossesse existante ou suspectée (voir rubrique 4.3).
Si une grossesse survient au cours de l'utilisation de Mirena, le système doit être retiré dès que possible car tout contraceptif intra-utérin en place augmente le risque de fausse couche ou d'accouchement prématuré. Le retrait de Mirena ou l'exploration de l'utérus peut également donner lieu à un avortement spontané. Il faut veiller à exclure une grosse ectopique. Si le système ne peut être enlevé et si la femme désire poursuivre la grossesse, elle doit être informée des risques et suites possibles d'une naissance prématurée pour l'enfant. L'évolution d'une telle grossesse doit être suivie de très près. Il faut faire comprendre à la patiente l'importance de signaler tout symptôme qui pourrait être un signe de complication, comme des crampes au ventre associées à de la fièvre.
De plus, un risque accru d'effets virilisants chez un fœtus féminin en raison de l'exposition intra-utérine au lévonorgestrel ne peut être exclu. Des cas isolés de virilisation des organes génitaux externes des fœtus féminins ont été rapportés à la suite d'une exposition locale au lévonorgestrel avec un système intra-utérin au lévonorgestrel maintenu en place pendant la grossesse.

- Allaitement

Même si le lévonorgestrel a été détecté dans le lait maternel, la dose quotidienne et les concentrations sanguines de lévonorgestrel sont plus faibles avec Mirena qu'avec tout autre contraceptif hormonal. Environ 0,1 % de la dose de lévonorgestrel est transférée au nourrisson durant l'allaitement. Il est peu probable qu'il y ait un risque pour le nourrisson avec la dose libérée de Mirena lorsque Mirena est inséré dans la cavité utérine. Lorsque Mirena est utilisé 6 semaines après l'accouchement, il n'a pas d'effet délétère sur la croissance ou le développement du bébé. Les méthodes contraceptives reposant uniquement sur les progestatifs n'affectent ni la quantité ni la qualité du lait maternel. Un saignement de l'utérus a été rarement rapporté pendant l'allaitement chez les utilisatrices de Mirena.

- Fertilité

Les femmes retrouvent leur fécondité normale dès le retrait de Mirena.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

## 4.8 Effets indésirables

Après l'insertion de Mirena, la majorité des femmes connaissent des perturbations de leur schéma menstruel. Pendant les 90 jours qui suivent l'insertion postmenstruelle de Mirena, on a observé des menstruations prolongées chez 22 % des femmes, et des menstruations irrégulières chez 67 % des femmes, ces chiffres chutant respectivement à 3 % et 19 % à la fin de la première année d'utilisation. Par ailleurs, une aménorrhée est observée chez 0 % des femmes, et des saignements peu fréquents chez 11 % des femmes pendant les 90 premiers jours d'utilisation, ces chiffres grimpant respectivement à 16 % et 57 % à la fin de la première année d'utilisation. À la fin de la huitième année d'utilisation de Mirena, des saignements prolongés sont survenus chez 3 % des personnes ayant utilisé Mirena et des saignements irréguliers, chez 10 %. Une aménorrhée est apparue chez 34 % et des saignements peu fréquents, chez 26 % des personnes ayant utilisé Mirena.
Lorsque Mirena est utilisé en association avec une œstrogénothérapie substitutive continue, les saignements disparaissent progressivement chez la plupart des femmes au cours de la première année d'utilisation.
Le tableau 3 ci-dessous résume les fréquences des effets indésirables signalés avec Mirena. Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et fréquence indéterminée. Le tableau 3 ci-dessous énumère les effets indésirables suivant les classes de systèmes d'organes MedDRA. Les fréquences sont des incidences brutes des événements observés dans les études cliniques pour les indications contraception et ménorragie idiopathique/hémorragies menstruelles excessives, portant sur 5 091 femmes et 12 101 femmes-années.
Les effets indésirables observés dans les études cliniques pour l'indication protection contre une hyperplasie de l'endomètre pendant une thérapie substitutive par des œstrogènes (portant sur 514 femmes et 1 218,9 femmes-années) ont été constatés à des fréquences similaires, sauf mention contraire en note de bas de page.
Tableau 3 : effets indésirables

| Classes de systèmes d'organes | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Fréquence indéterminée |
|---|---|---|---|---|---|
| Affections du système immunitaire | | | | | Hypersensibilité, y compris éruption cutanée, urticaire et angio-œdème |
| Affections psychiatriques | | Humeur dépressive/ Dépression, diminution de la libido | | | |
| Affections du système nerveux | Céphalées | Migraine | | | |
| Affections vasculaires | | Sensations virtigineuses | | | |
| Affections gastro-intestinales | Douleurs abdominales/pelviennes | Nausées | | | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Acné<br>Hirsutisme | Alopécie<br>Chloasma/hyperpigmentation de la peau | Éruption cutanée<br>Urticaire | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | Maux de dos** | | | |
| Affections des organes de reproduction et du sein | Perturbations des menstruations, y compris menstruations plus intenses ou moins intenses, spotting, oligoménorrhée et aménorrhée<br>Vulvo-vaginite*<br><br>Pertes vaginales* | Infection génitale haute<br>Kystes ovariens<br>Dysménorrhée<br>Seins douloureux**<br>Expulsion (complète ou partielle) du système intra-utérin** | Perforation de l'utérus*** | | |
| Investigations | | Prise de poids | | | Elévation de la tension artérielle |

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire un effet indésirable déterminé et ses synonymes ou troubles apparentés.

* Etudes dans la protection de l'endomètre : « Fréquent »
** Etudes dans la protection de l'endomètre : « Très fréquent » ; expulsion : « Très fréquent » (≥ 1/10) lorsque l'insertion est réalisée immédiatement post-partum. La littérature disponible estime que cette fréquence est comprise entre 10 % et 44 %.
*** Cette fréquence est basée sur une importante étude de cohorte prospective, non interventionnelle et comparative chez des utilisatrices de DIU qui a montré que l'allaitement au moment de l'insertion et l'insertion dans un délai allant jusqu'à 36 semaines après l'accouchement constituent des facteurs de risque indépendants de perforation (voir rubrique 4.4). Dans les études cliniques sur Mirena excluant les femmes allaitantes, la fréquence des perforations était « rare ».

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

Infections et infestations
Des cas de septicémie (y compris une septicémie à streptocoques du groupe A) ont été rapportés après l'insertion d'un DIU (voir rubrique 4.4).
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales
Le risque relatif de grossesse ectopique est augmenté lorsqu'une femme tombe enceinte alors que Mirena est en place (voir rubrique 4.4).
Affections des organes de reproduction et du sein
Pendant les rapports sexuels, il se peut que le partenaire sente les fils de retrait.
Le risque de cancer du sein n'est pas connu lors de l'utilisation de Mirena dans l'indication protection contre une hyperplasie de l'endomètre pendant une thérapie substitutive par des œstrogènes. Des cas de cancer du sein ont été signalés (fréquence indéterminée, voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Le risque de perforations peut être augmenté en cas d'insertions post-partum, chez les femmes qui allaitent et en cas de rétroflexion de l'utérus (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Les effets indésirables suivants ont été associés à la procédure d'insertion ou de retrait de Mirena :
Douleur pendant la procédure, saignement pendant la procédure, réaction vasovagale liée à l'insertion, avec étourdissements ou syncope. Chez les patientes épileptiques, la procédure peut précipiter une crise.
Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport

bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

**Belgique**
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site Internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

**Luxembourg**
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou
Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

### 4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : DIU progestatif synthétique, code ATC : G02BA03.
Le lévonorgestrel est un progestatif à activité anti-œstrogénique utilisé en gynécologie à divers usages : comme composant progestatif dans les contraceptifs oraux et dans les hormonothérapies de substitution, ou seul dans les contraceptifs oraux ne contenant que des progestatifs et dans les implants sous-dermiques. Le lévonorgestrel peut également être administré directement dans la cavité utérine au moyen d'un système d'administration intra-utérin. Cela permet une très faible dose quotidienne, l'hormone étant libérée directement dans l'organe cible.
Mirena a principalement des effets progestatifs locaux dans la cavité utérine. La forte concentration en lévonorgestrel dans l'endomètre inhibe la synthèse endométriale des récepteurs d'œstrogènes, ce qui rend l'endomètre insensible à l'estradiol circulant et donne lieu à un effet antiprolifératif puissant. Au cours de l'utilisation de Mirena, on observe des modifications morphologiques de l'endomètre et une faible réaction locale de rejet.
L'augmentation de la viscosité du mucus cervical prévient le passage des spermatozoïdes dans le canal cervical. L'environnement local de l'utérus et des trompes empêche la motilité et la fonction des spermatozoïdes, ce qui empêche la fécondation. Chez certaines femmes, l'ovulation est inhibée.
L'efficacité contraceptive de Mirena a été évaluée dans 5 grandes études cliniques portant sur 3330 utilisatrices de Mirena. L'efficacité contraceptive au-delà de 5 ans a été étudiée auprès de 362 femmes dans une étude clinique utilisant Mirena, 221 femmes ont terminé la 8ème année de l'étude. De la 6ème à la 8ème année d'utilisation de Mirena, l'indice de Pearl était de 0,28 [IC à 95% (0,03; 1,00)]. L'efficacité contraceptive de Mirena est résumée dans le tableau 4.
Tableau 4 : Taux d'échec cumulé (%) et indice de Pearl

| Année | Taux d'échec cumulé (%)* (IC à 95%) | Indice de Pearl (IC à 95%) |
|---|---|---|
| **Efficacité contraceptive durant les années 1 à 5** (N = 3330, données totalisées des essais d'efficacité contraceptive jusqu'à 5 ans) | | |
| Année 1 | 0,20 (0,09 – 0,46) | 0,21 (0,08 – 0,45) |
| Années 1 à 5 | 0,71 (0,37 – 1,33) | |
| **Efficacité contraceptive de la 6ème à la 8ème année** (N = 362, essai de prolongation Mirena) | | |
| Année 6 | 0,29 (0,04 – 2,05) | 0,34 (0,01 – 1,88) |
| Année 7 | | 0,40 (0,01 – 2,25) |
| Année 8 | | 0,00 (0,00 – 1,90) |
| De la 6ème à la 8ème année | 0,68 (0,17 – 2,71) | 0,28 (0,03 – 1,00) |

*Méthode de Kaplan-Meier

Le taux d'échec prend en compte les grossesses par expulsion ou perforation non décelée. Une efficacité contraceptive comparable a été observée dans une vaste étude de pharmacovigilance sur plus de 17 000 utilisatrices de Mirena. Comme Mirena n'exige pas de compliance quotidienne de la part des utilisatrices, le nombre de grossesses survenant en cas d'« utilisation typique » est comparable à celui observé dans les essais cliniques contrôlés (« utilisation parfaite »).

L'utilisation de Mirena n'a pas d'influence sur le retour à une fertilité normale. Environ 80 % des femmes désirant être enceintes ont pu le devenir dans les 12 mois suivant le retrait du système.

Le schéma menstruel est le résultat de l'action directe du lévonorgestrel sur l'endomètre et n'est pas le reflet du cycle ovarien. Il n'y a pas de nette différence dans le développement folliculaire, l'ovulation ou la production d'œstrogènes et de progestatifs chez les femmes présentant différents schémas de saignements. Lorsque la prolifération de l'endomètre est inactivée, il peut se produire initialement une augmentation du spotting pendant les premiers mois d'utilisation. Par la suite, la forte inhibition de l'endomètre résulte en une réduction de la durée et du volume des saignements menstruels au cours de l'utilisation de Mirena. Les saignements peu abondants évoluent souvent vers l'oligoménorrhée ou l'aménorrhée. La fonction ovarienne reste normale et les concentrations en œstrogènes se maintiennent, même lorsque les utilisatrices de Mirena deviennent aménorrhéiques.

Mirena peut être utilisé avec succès dans le traitement des ménorragies idiopathiques. Chez les femmes présentant des ménorragies, le volume des saignements menstruels diminue de 62-94 % après 3 mois d'utilisation, et de 71-95 % après 6 mois d'utilisation. En comparaison avec l'ablation ou la résection de l'endomètre, Mirena a montré une efficacité similaire en termes de diminution du volume des saignements menstruels jusqu'à deux ans. Les ménorragies causées par des fibromes sous-muqueux peuvent cependant moins bien réagir. Une diminution des saignements augmente la concentration en hémoglobine dans le sang. Mirena atténue également les dysménorrhées.

Dans la prévention de l'hyperplasie endométriale pendant un traitement continu aux œstrogènes, Mirena est tout aussi efficace que les œstrogènes soient administrés oralement ou par voie transdermique. La fréquence des hyperplasies constatées sous œstrogénothérapie seule atteint jusqu'à 20 %. Dans les études cliniques portant sur un total de 634 utilisatrices de Mirena en périménopause et en postménopause, aucun cas d'hyperplasie de l'endomètre n'a été rapporté au cours de la période d'observation variant de 1 à 5 ans.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La substance active de Mirena est le lévonorgestrel. Le lévonorgestrel est libéré directement dans la cavité utérine. Le tableau 5 illustre la vitesse de libération *in vivo* estimée pour les différentes échéances.

Tableau 5 : Vitesse de libération *in vivo* estimée pour Mirena :

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

Absorption
D'après les mesures de la concentration sérique, le lévonorgestrel est immédiatement libéré dans la cavité utérine après l'insertion. Plus de 90 % du lévonorgestrel libéré est disponible au niveau systémique.
Le lévonorgestrel est décelable dans le sérum/plasma 1 heure après l'insertion de Mirena. La concentration maximale est atteinte dans les 2 semaines qui suivent l'insertion et s'élève à environ 180 ng/L (CV 38,3 %). En raison de la baisse progressive du taux de libération du lévonorgestrel, la concentration géométrique moyenne dans le sérum/plasma diminue en continu, comme indiqué dans le tableau 6.
Tableau 6 : Concentrations totales de lévonorgestrel plasmatique

| Délai après insertion | Concentrations totales de lévonorgestrel plasmatique [ng/L] (Coefficient de variation géométrique CV%) |
|---|---|
| 24 jours | 175 (37,6) |
| 2 mois | 169 (37,1) |
| 1 an | 159 (37,4) |
| 3 ans | 139 (37,8) |
| 5 ans | 123 (38,2) |
| 8 ans | 100 (39,9) |

La libération d'une concentration locale élevée de médicament au niveau du canal utérin est importante pour l'effet de Mirena sur l'endomètre. Cela entraîne un fort gradient de concentration via l'endomètre vers le myomètre (le gradient est > 100 fois) et, finalement, de faibles concentrations dans le sérum (le gradient de l'endomètre vers le sérum est > 1000 fois).
Distribution
Le lévonorgestrel se lie de manière non spécifique à l'albumine sérique et de manière spécifique à la Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG). Moins de 2 % du lévonorgestrel circulant est présent sous forme de stéroïde libre. Le lévonorgestrel se lie à la SHBG avec une forte affinité. En conséquence, les modifications de la concentration sérique de la SHBG entraînent une augmentation (si les concentrations de SHBG sont accrues) ou une diminution (si les concentrations de SHBG sont réduites) de la concentration sérique totale du lévonorgestrel. La concentration de SHBG a diminué en moyenne d'environ 20 % pendant les deux premiers mois suivant l'insertion de Mirena et, est restée stable par la suite n'augmentant que légèrement, jusqu'à la fin des 8 ans d'utilisation.
Le volume de distribution apparent moyen du lévonorgestrel est d'environ 106 l.
Le poids corporel et la concentration sérique de SHBG ont une influence démontrée sur la concentration systémique de lévonorgestrel. Il en résulte une concentration de lévonorgestrel en cas de faible poids corporel et/ou un taux élevé de SHBG. Chez les femmes en âge de procréer qui ont un faible poids corporel (entre 37 et 55 kg), la concentration sérique moyenne de lévonorgestrel est environ 1,5 x plus élevée.
Chez les femmes postménopausées qui utilisent Mirena en même temps que des œstrogénothérapies autres qu'orales, la concentration sérique moyenne de lévonorgestrel passe de 257 pg/ml (percentile 25 à 75 : 186 pg/ml à 326 pg/ml) après 12 mois à 149 pg/ml (122 pg/ml à 180 pg/ml) après 60 mois. Lorsque Mirena est utilisé en même temps qu'une œstrogénothérapie orale, la concentration sérique de lévonorgestrel après 12 mois a chuté à environ 478 pg/ml (percentile 25 à 75 : 341 pg/ml à 655 pg/ml) en raison de l'induction de la SHBG dans l'œstrogénothérapie orale.

Biotransformation
Le lévonorgestrel est fortement métabolisé. Les principales voies métaboliques sont la réduction du groupe Δ4-3-oxo et l'hydroxylation en position 2α, 1β et 16β, suivies par la conjugaison. Le CYP3A4 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme d'oxydation du LNG. Les données *in vitro* disponibles indiquent que les réactions de biotransformation médiées par le CYP pourraient être d'une importance mineure pour le LNG en comparaison de la réduction et de la conjugaison.
Elimination
La clairance totale du lévonorgestrel dans le plasma est d'environ 1,0 ml/min/kg. Seules des quantités à la limite de la détection sont excrétées sous forme inchangée. Les métabolites sont éliminés avec les fèces et les urines selon un rapport d'excrétion de 1 environ. Les demi-vies d'élimination qui concernent essentiellement les métabolites sont de 1 jour environ.
Linéarité/non-linéarité
La pharmacocinétique du lévonorgestrel dépend de la concentration de SHBG, qui est elle-même influencée par les œstrogènes et les androgènes. Une diminution de la concentration de SHBG entraîne une diminution de la concentration sérique totale du lévonorgestrel, ce qui suggère une pharmacocinétique non linéaire du lévonorgestrel dans le temps. Compte tenu de l'activité essentiellement locale de Mirena, aucune influence n'est attendue sur l'efficacité de Mirena.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, pharmacocinétique, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Elastomère polydiméthylsiloxane
Tube de polydiméthylsiloxane médical en Silastic
Polyéthylène avec 20-24 % de sulfate de baryum
Polyéthylène avec moins de 1 % d'oxyde de fer (colorant) (E 172)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant 1 système de diffusion intra-utérin (Mirena) et ses accessoires dans une plaquette.
Le système est emballé dans un blister thermoformé à feuille détachable.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mirena est livré dans un emballage stérile qui ne doit pas être ouvert avant l'insertion. Le produit exposé doit être traité de manière aseptique. Si la fermeture de l'emballage stérile est endommagée, le SIU doit être éliminé comme déchet médicamenteux. Après son retrait, le SIU doit également être éliminé comme déchet médicamenteux étant donné qu'il peut encore contenir des restes d'hormone. L'inserteur doit être traité comme déchet hospitalier ; l'emballage en carton ainsi que la plaquette thermoformée du SIU peuvent être traités comme déchets ménagers.
Les instructions spéciales relatives à l'insertion se trouvent dans l'emballage. Pour de plus amples informations, voir aussi la rubrique 4.4.
La technique d'insertion étant différente de celle d'autres dispositifs intra-utérins, il est important d'apprendre la méthode correcte d'insertion.
REMARQUE : L'inserteur fourni avec Mirena n'est pas adapté à l'insertion immédiate post-partum. L'utilisation de l'inserteur pour l'IIPP augmentera le risque de positionnement incorrect et d'expulsion.
Pour l'insertion immédiate post-partum, retirez Mirena de l'inserteur en le chargeant d'abord, puis en libérant le DIU de l'inserteur, et insérez-le conformément aux pratiques établies. Se reporter aux figures 2 et 7 des instructions d'insertion pour savoir comment charger et libérer Mirena de l'inserteur.
Dans l'emballage de Mirena, une carte de rappel pour le patient est fournie. Remplissez cette carte de rappel et remettez-la au patient après l'insertion.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

## 8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique : BE170737
Luxembourg: 2011051166
Numéro national: 0205333

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

**DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

A Date de première autorisation : 17 août 1995
B Date de dernier renouvellement : 17 septembre 2010

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d’approbation du RCP : 06/2026