

MONOGRAPHIE

Pr **MIRENA**®

Dispositif intra-utérin libérant jusqu'à 20 µg de lévonorgestrel par jour (52 mg au total)

Progestatif

Berlex Canada inc.
334 Avenue Avro
Pointe-Claire (Québec)
H9R 5W5

Date de préparation : 27 novembre 2000

Date de révision : 27 juin 2006

www.berlex.ca

Numéro de contrôle de la présentation : 101300

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	12
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	32
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
ÉTUDES CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	34
TOXICOLOGIE	35
RÉFÉRENCES	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE	39

Pr MIRENA®

Dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intra-utérine	Dispositif intra-utérin renfermant 52 mg de lévonorgestrel	Sulfate de baryum, oxyde de fer, polydiméthylsiloxane, polyéthylène, silice <i>Voir la section Présentations, Composition et Conditionnement pour obtenir une liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MIRENA (dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel) est indiqué pour la contraception.

CONTRE-INDICATIONS

Le port de MIRENA (dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel) est contre-indiqué dans les circonstances suivantes :

- grossesse soupçonnée ou confirmée ;
- infection pelvienne nouvelle ou récidivante ;
- infection génitale basse ;
- endométrite post-partum ;
- saignements utérins anormaux de cause inconnue ;
- malformations utérines, y compris la présence de fibromes si ceux-ci déforment la cavité utérine ;
- cancer de l'utérus ou du col ;
- cervicite ;
- dysplasie cervicale ;
- maladie hépatique évolutive ou tumeur au foie ;
- avortement septique au cours des trois mois précédents ;
- hypersensibilité au lévonorgestrel ou à n'importe quel autre composant de MIRENA ; voir la section **Présentation, Composition et Conditionnement** pour obtenir une liste complète des ingrédients ;
- endocardite bactérienne ;
- immunodéficience établie ;
- leucémies ou autres hémopathies malignes aiguës ;
- affection trophoblastique en présence d'une élévation des taux de hCG.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Il faut informer les patientes que MIRENA (dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel) ne protège pas contre l'infection par le VIH (sida) ni contre les autres maladies transmissibles sexuellement (MTS). Il faut également leur recommander d'utiliser des condoms en latex pour se protéger contre les MTS.

Généralités

MIRENA doit être utilisé avec prudence en présence des affections suivantes : migraines ; migraines focales avec perte unilatérale de la vision ou autres symptômes évocateurs d'une ischémie cérébrale transitoire ; maux de tête intenses ; élévation marquée de la tension artérielle ; cancer hormonodépendant confirmé ou soupçonné, y compris un cancer du sein ; angiopathie grave évolutive ou antérieure comme un accident cérébrovasculaire ou un infarctus du myocarde. Le retrait de MIRENA doit être envisagé si l'une des affections susmentionnées apparaît pendant le port de MIRENA.

MIRENA n'est pas la méthode contraceptive de première intention chez la jeune femme

nulligeste. Des études cliniques comparatives ont été réalisées chez des femmes primipares ou multipares et généralement âgées de plus de 18 ans.

Les effets de MIRENA sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés.

MIRENA est destiné à l'utilisation chez des femmes en âge de procréer.

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

Système cardiovasculaire

MIRENA doit être utilisé avec prudence chez les femmes qui souffrent d'un trouble cardiaque congénital ou d'une valvulopathie et qui sont à risque d'endocardite infectieuse. Une antibiothérapie préventive doit être prescrite à ces patientes au moment de la pose et du retrait de MIRENA.

Système endocrinien et métabolisme

Tolérance au glucose

Les contraceptifs oraux renfermant une association œstroprogestative ou seulement un progestatif, y compris ceux qui contiennent du lévonorgestrel, peuvent modifier la tolérance au glucose chez certaines utilisatrices. Il est essentiel de surveiller étroitement les patientes diabétiques et celles qui ont des antécédents familiaux de diabète afin de déceler toute anomalie éventuelle du métabolisme glucidique. Les jeunes patientes dont le diabète est récent et bien maîtrisé et ne s'accompagne pas d'hypertension ou d'autres signes de trouble vasculaire, comme des altérations du fond d'œil, doivent être suivies de près.

Appareil génito-urinaire

Irrégularités menstruelles

Comme les saignements menstruels irréguliers et les microrragies sont courants au cours des premiers mois d'utilisation, on doit exclure la possibilité de toute affection endométriale avant la pose de MIRENA. La présence de saignements irréguliers chez des utilisatrices de MIRENA pourrait masquer les signes et les symptômes d'un cancer du col utérin ou de l'endomètre. Si des saignements irréguliers surviennent après un port prolongé, il faut procéder aux épreuves diagnostiques appropriées.

On observe parfois une prolongation des menstruations au cours des premiers mois de port. Au fil des mois, cependant, les saignements peuvent varier d'un écoulement menstruel régulier et peu abondant jusqu'à l'oligoménorrhée ou à l'aménorrhée. L'oligoménorrhée ou l'aménorrhée apparaissent graduellement chez environ 20 % des utilisatrices. Des saignements moins abondants donnent lieu à une augmentation du taux sanguin d'hémoglobine.

La possibilité d'une grossesse doit être envisagée si les menstruations ne surviennent pas après six semaines ou plus d'aménorrhée chez la femme porteuse d'un dispositif intra-utérin qui est habituellement menstrué. Un test de grossesse n'est pas nécessaire chez les femmes aménorrhéiques, sauf si la présence d'autres symptômes le justifie.

Système hématologique

Thromboembolie

D'après les études épidémiologiques effectuées, le risque de thromboembolie veineuse pourrait être légèrement plus élevé chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux à base de progestatif seulement ; par contre, les résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Advenant l'apparition de symptômes ou de signes de thrombose chez une utilisatrice de MIRENA, les mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées s'imposent. Les symptômes de la thromboembolie sont les suivants : douleur ou œdème dans une seule jambe, douleur intense soudaine dans la poitrine qui irradie ou non vers le bras gauche, essoufflement soudain, apparition soudaine d'une toux, toute céphalée intense et prolongée inhabituelle, perte soudaine partielle ou complète de la vision, diplopie, trouble de l'élocution ou aphasie, vertiges, collapsus accompagné ou non d'une crise convulsive focale, faiblesse ou engourdissement très prononcé touchant soudainement une partie ou un côté du corps, troubles moteurs et abdomen aigu. Les signes et les symptômes d'une thrombose rétinienne sont les suivants : perte partielle ou complète de la vision d'origine inconnue, apparition d'une exophtalmie ou d'une diplopie, œdème papillaire ou lésions vasculaires de la rétine.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Advenant l'apparition d'un ictère chez une utilisatrice de MIRENA, il faut envisager le retrait du dispositif, car les hormones stéroïdiennes peuvent être difficilement métabolisées chez une personne qui présente une insuffisance hépatique.

Fonction sexuelle et appareil reproducteur

Kystes ovariens (atrésie folliculaire retardée)

Comme l'action contraceptive de MIRENA tient principalement à son effet local sur l'utérus, on observe généralement des cycles ovulatoires avec rupture des follicules chez les femmes en âge de procréer. Il arrive que l'atrésie folliculaire soit retardée et que la folliculogenèse se poursuive. Sur le plan clinique, ces follicules hypertrophiés ne peuvent pas être différenciés des kystes ovariens.

On a repéré la présence de follicules hypertrophiés chez environ 12 % des utilisatrices de MIRENA lors d'une étude portant sur 50 femmes. Durant une étude de plus grande envergure (n = 2 246), le taux de kystes ovariens fonctionnels se chiffrait à 1,2 pour 100 années-femmes. En général, les kystes sont de petite taille et disparaissent spontanément en quelques mois.

La plupart de ces follicules sont asymptomatiques, mais il arrive qu'ils s'accompagnent de douleur pelvienne ou de dyspareunie. Le plus souvent, les follicules hypertrophiés disparaissent spontanément sur une période de deux à trois mois. À défaut d'une disparition spontanée, il est recommandé d'opter pour une surveillance échographique continue et de prendre d'autres mesures diagnostiques ou thérapeutiques. Dans de rares cas, une intervention chirurgicale s'impose.

Grossesse ectopique

Des antécédents de grossesse ectopique, d'intervention tubaire ou d'infection pelvienne augmentent le risque de grossesse ectopique. La possibilité d'une grossesse ectopique doit être soupçonnée en présence d'une douleur dans la partie inférieure de l'abdomen, à plus forte raison si cette douleur s'accompagne d'aménorrhée.

Les grossesses ectopiques associées au port de MIRENA sont très rares. Lors d'une étude clinique qui portait sur 1 821 utilisatrices de MIRENA, le taux de grossesse ectopique s'élevait à 0,02 pour 100 années-femmes. Ce taux est significativement plus bas que le taux approximatif de 1,2 à 1,6 chez les femmes qui n'utilisent aucune méthode contraceptive.

Les résultats combinés d'études cliniques prospectives sur MIRENA ont mis en évidence un taux global de grossesse ectopique de 0,06 pour 100 années-femmes. Une étude de pharmacovigilance au cours de laquelle on a recueilli des données chez plus de 17 000 utilisatrices de MIRENA a fait ressortir un taux de grossesse ectopique de 0,08 pour 100 années-femmes.

Infection pelvienne

Le dispositif d'insertion fourni avec MIRENA aide à protéger le système contre la contamination par des micro-organismes pendant la pose, ce qui réduit le risque d'infection pelvienne. Les facteurs de risque d'infection génitale haute connus sont de multiples partenaires sexuels, une fréquence élevée de rapports sexuels et un jeune âge.

Si la patiente souffre d'endométrites ou d'infections pelviennes à répétition, ou si une infection aiguë ne répond pas au traitement en quelques jours, MIRENA doit être retiré.

Perforation

La perforation ou la pénétration de l'utérus ou du col par le dispositif intra-utérin surviennent le plus souvent pendant la pose, mais sont rares (1 cas sur 1 000 à 1 cas sur 10 000). Advenant une perforation ou une pénétration, le dispositif doit être retiré le plus tôt possible. Le nombre de perforations de l'utérus est lié à l'expérience de la personne qui pose le dispositif intra-utérin⁵. Pour réduire le risque de perforation, il faut observer rigoureusement la technique d'insertion. (Voir **Effets indésirables observés après la commercialisation du produit** et la section **Posologie et Mode d'Administration, Technique d'insertion**).

Maladies transmissibles sexuellement

Il faut informer les patientes que MIRENA ne protège pas contre l'infection par le VIH (sida) ni contre les autres maladies transmissibles sexuellement (MTS). Il faut également leur recommander d'utiliser des condoms en latex pour se protéger contre les MTS.

Troubles oculaires

Lentilles cornéennes

Le port de MIRENA peut être associé à des altérations visuelles ou à une intolérance aux lentilles cornéennes. Le cas échéant, il faut diriger la patiente vers un ophtalmologiste.

Troubles psychiatriques

Les patientes ayant des antécédents de troubles émotionnels, surtout de type dépressif, peuvent être plus sujettes à une récurrence pendant qu'elles portent MIRENA. Advenant une récurrence grave, il faut envisager le retrait de MIRENA, car la dépression peut être liée au médicament.

Populations particulières

Grossesse : MIRENA ne doit pas être utilisé en présence d'une grossesse confirmée ou soupçonnée. Si la patiente devient enceinte pendant qu'elle porte MIRENA, le retrait est recommandé puisque tout dispositif intra-utérin laissé en place accroît le risque d'avortement et de travail avant terme. Le retrait de MIRENA ou l'exploration de l'utérus peuvent entraîner un avortement spontané. Si MIRENA ne peut être retiré délicatement, l'interruption de la grossesse doit être envisagée. Si le dispositif ne peut être retiré et que la patiente souhaite tout de même poursuivre sa grossesse, elle doit être informée des risques d'un accouchement prématuré pour le fœtus. En pareilles circonstances, l'évolution de la grossesse doit être surveillée de près. La possibilité d'une grossesse ectopique doit être exclue. Il faut demander à la patiente de signaler tout symptôme évocateur de complications d'une grossesse, comme des crampes abdominales accompagnées de fièvre.

En raison de l'exposition locale du fœtus au lévonorgestrel, le risque d'effet tératogène (en particulier, la virilisation) ne peut pas être totalement exclu.

Vu la grande efficacité contraceptive de MIRENA, l'expérience clinique sur le port de MIRENA pendant une grossesse menée à terme est limitée. Cela dit, la patiente doit être informée que nous n'avons aucune preuve d'anomalie congénitale associée au port de MIRENA dans les cas où la grossesse s'est poursuivie jusqu'à terme malgré la présence du dispositif.

Allaitement : Les contraceptifs hormonaux ne sont pas recommandés en première intention chez la femme qui allaite. Bien que le lévonorgestrel ait été décelé dans le lait maternel de femmes qui utilisaient MIRENA, il ne semble pas exercer d'effet délétère sur la croissance ou le développement des enfants allaités dont la mère a commencé à porter le dispositif six semaines après l'accouchement. Les méthodes contraceptives à base de progestatif seulement ne semblent pas altérer la qualité du lait maternel ni la quantité produite.

Enfants (< 18 ans) : MIRENA (dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel) n'est pas la méthode contraceptive de première intention chez la jeune femme nulligeste. Des études cliniques comparatives ont été réalisées chez des femmes primipares ou multipares et généralement âgées de plus de 18 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Après la commercialisation du produit, les effets indésirables signalés le plus souvent (c'est-à-dire chez plus de 10 % des utilisatrices de MIRENA) étaient des modifications de l'écoulement menstruel et des kystes bénins de l'ovaire.

Ces modifications, qui peuvent prendre la forme d'un écoulement menstruel fréquent, prolongé ou abondant, de microrragie, d'oligoménorrhée ou d'aménorrhée, se produisent chez toutes les utilisatrices de MIRENA (dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel).

Effets indésirables observés durant les études cliniques

Comme chaque étude clinique est menée dans des conditions très précises, les fréquences des effets indésirables observées durant sa tenue peuvent ne pas correspondre aux fréquences relevées dans la pratique et ne doivent pas être comparées aux fréquences observées durant les études cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables tirés des études cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés à l'emploi de médicaments et à établir des fréquences approximatives.

Lors des études cliniques, les effets indésirables signalés le plus souvent par les utilisatrices de MIRENA (dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel) étaient des modifications de l'écoulement menstruel (voir la section **Mode d'Action et Pharmacologie Clinique**). Ces modifications peuvent prendre la forme de microrragies, d'un écoulement menstruel de plus longue ou de plus courte durée, de saignements irréguliers, d'oligoménorrhée, d'aménorrhée, d'un écoulement menstruel abondant, de dorsalgie et de dysménorrhée.

Lors d'une vaste étude clinique sur MIRENA, le taux brut cumulatif de retrait imputable aux saignements se chiffrait à 13,7 pour 100 femmes après cinq ans. Pendant la première année qui a suivi la pose, on a enregistré une aménorrhée d'une durée d'au moins 90 jours chez 16,8 % des utilisatrices de MIRENA. Le taux net cumulatif de retrait imputable à l'aménorrhée s'élevait à 4,3 pour 100 femmes ; les retraits motivés par cette raison étaient plus fréquents chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées.

Des grossesses ectopiques sont survenues en présence de MIRENA. Une infection génitale haute peut également survenir. Le dispositif ou des parties de celui-ci peuvent perforer la paroi utérine, mais pareil incident est très rare. Des follicules hypertrophiés (kystes ovariens fonctionnels) peuvent apparaître.

La fréquence des effets indésirables atteint un maximum au cours des premiers mois suivant la pose de MIRENA, pour ensuite diminuer. Lors d'études cliniques dans lesquelles les patientes étaient interrogées en termes généraux sur MIRENA, 2 213 femmes ont signalé des effets indésirables après trois mois, comparativement à 902 femmes après 60 mois d'utilisation. Les effets indésirables signalés sont énumérés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Effets indésirables survenus à un taux supérieur à 1 % dans les études cliniques

Effet indésirable signalé	Incidence (%)	
	Après 3 mois (n = 2 213)	Après 60 mois (n = 902)
<u>Infections et infestations</u>		
Infection des voies respiratoires supérieures	0,9	1,7
Sinusite	0,6	1,0
Candidose	0,5	1,2
Bronchite	0,2	1,8
Infection urinaire	0,1	1,0
Rhinite	0	1,3
<u>Troubles de l'appareil digestif</u>		
Douleur abdominale	11,0	4,5
Nausées	2,2	0,3
<u>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</u>		
Dorsalgie	3,5	1,8
Douleur musculosquelettique	0,3	1,0
<u>Troubles psychiatriques</u>		
Dépression	2,1	1,0
<u>Troubles du système nerveux</u>		
Céphalée	5,8	6,5
<u>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</u>		
Trouble menstruel	29,4	5,2
Mastalgie	3,2	1,6
Leucorrhée	1,3	0,7
Kyste ovarien	0,6	1,3
Infection vaginale	0,4	1,3
Fibro-adénome des seins	0,2	1,1
<u>Affections cutanées et sous-cutanées</u>		
Acné	2,8	0,9

Effets indésirables moins courants signalés dans les études cliniques

Autres effets indésirables signalés dans les études cliniques sur MIRENA à un taux inférieur à 1,0 % après 3 mois ou après 60 mois d'utilisation :

Cœur :	hypertension, arythmie
Système endocrinien :	lactation non puerpérale, aménorrhée
Appareil digestif :	diarrhée, douleur dentaire, troubles dentaires, hémorroïdes, distension abdominale
Organisme entier et site d'administration :	fatigue, œdème, douleur à la jambe, symptômes pseudo-grippaux, douleur
Système immunitaire :	réaction allergique, allergie
Lésions, empoisonnement et complications liées à la pose du dispositif :	complications liées au dispositif intra-utérin
Infections et infestations :	otite moyenne (externe), pneumonie, pharyngite, infection, fièvre, mastite, cystite
Interventions médicales et chirurgicales :	interventions médicales et chirurgicales non spécifiées
Métabolisme et nutrition :	gain pondéral
Appareil locomoteur et tissu conjonctif :	tendinite

Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiques (incluant kystes et polypes) :	tumeur mammaire (bénigne), tumeur vaginale (bénigne)
Système nerveux :	étourdissements, vertige, sciatique, migraine
Psychisme :	nervosité, labilité émotionnelle
Appareil urinaire :	dysurie, incontinence urinaire, variation de la fréquence mictionnelle
Appareil reproducteur et seins :	tension prémenstruelle, pertes intermenstruelles, troubles ovariens, endométrite, endométriose, cervicite, diminution de la libido, troubles vulvaires, troubles utérins (non précisés), dyspareunie, dysménorrhée, fibrome utérin, prurit génital
Appareil respiratoire, thorax et médiastin :	asthme
Peau et tissus sous-cutanés :	sudation, hypertrichose, alopecie, eczéma, séborrhée, peau sèche, troubles cutanés, prurit

Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Depuis la commercialisation de MIRENA au Canada en février 2001, 30 cas présumés de perforation utérine ont été signalés sur plus de 111 000 unités de MIRENA vendues, soit un taux de 0,27/1000.

Les effets indésirables sont plus fréquents au cours des premiers mois qui suivent la pose mais diminuent avec le temps. En plus des effets indésirables observés dans les études cliniques, les effets suivants ont été signalés par les utilisatrices de MIRENA, sans toutefois qu'un lien de causalité n'ait pu être établi dans tous les cas.

Infections :	infections génitales
Appareil digestif :	douleur pelvienne, ballonnement
Troubles généraux et liés au site d'administration :	expulsion
Appareil reproducteur et seins :	leucorrhée, tension mammaire, mastalgie, perforation utérine
Peau et tissus sous-cutanés :	hirsutisme, éruption cutanée, urticaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions avec d'autres médicaments

Les médicaments entraînant une induction des enzymes hépatiques, comme la primidone, les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine et la griséofulvine, peuvent modifier l'action des contraceptifs hormonaux. On n'a pas étudié les conséquences de ces médicaments sur l'efficacité de MIRENA, mais on estime qu'elles ne sont probablement pas très importantes vu l'action locale de MIRENA.

Interactions avec des aliments

Aucune interaction entre MIRENA et des aliments n'a été établie.

Interactions avec des herbes médicinales

Aucune interaction entre MIRENA et des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Interactions avec des produits utilisés dans les épreuves de laboratoire

Aucune interaction entre MIRENA et des produits utilisés dans les épreuves de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Dose recommandée

Après avoir été inséré dans la cavité utérine, MIRENA (dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel) est efficace pendant une période allant jusqu'à cinq ans. Le taux de dissolution *in vivo* se chiffre initialement à environ 20 µg de lévonorgestrel par jour, puis diminue peu à peu pour finalement atteindre environ 11 µg par jour après cinq ans. Le taux moyen de dissolution est d'environ 14 µg par jour sur une période de cinq ans.

Si, après cinq ans, la patiente désire continuer d'utiliser MIRENA, un nouveau dispositif MIRENA doit être mis en place immédiatement après le retrait du dispositif précédent.

Administration

Pose, retrait et remplacement

Avant la pose, il faut informer la patiente de l'efficacité, des risques et des effets indésirables de MIRENA. L'examen physique doit comporter un examen pelvien, un examen des seins et une cytologie cervicale. La grossesse et la présence d'une maladie transmissible sexuellement doivent être exclues. De même, toute infection génitale doit d'abord être traitée avec succès. La position de l'utérus et la taille de la cavité utérine doivent être déterminées. Il est particulièrement important que MIRENA soit positionné contre le fond utérin pour assurer une exposition uniforme de l'endomètre au progestatif, prévenir l'expulsion du dispositif et maximiser l'efficacité de ce dernier. Il est essentiel de bien suivre les directives de la pose. La patiente doit être examinée de nouveau de quatre à 12 semaines après la pose, puis une fois par an ou plus souvent au besoin.

Chez les femmes en âge de procréer, MIRENA doit être inséré dans un délai de sept jours après le début des menstruations. MIRENA peut être remplacé par un nouveau dispositif à n'importe quel moment du cycle. MIRENA peut aussi être mis en place immédiatement après un avortement du premier trimestre. Il doit s'écouler un délai de six semaines entre l'accouchement et la pose. MIRENA ne convient pas à la contraception post-coïtale.

Comme les saignements irréguliers sont courants pendant les premiers mois d'utilisation, il est recommandé d'exclure la possibilité d'une affection endométriale avant la pose de MIRENA. Si

des saignements irréguliers apparaissent au cours d'un traitement prolongé, les épreuves diagnostiques appropriées s'imposent.

On peut retirer MIRENA en tirant doucement sur les fils avec des pinces. Si les fils ne sont pas visibles et que le dispositif soit dans la cavité utérine, le retrait peut se faire au moyen d'un tenaculum étroit. La dilatation du canal cervical peut alors être nécessaire.

MIRENA doit être retiré après cinq années de port. Si la patiente souhaite continuer de l'utiliser, il faut mettre un nouveau dispositif en place dès le retrait du précédent. Chez les femmes en âge de procréer qui n'envisagent pas de grossesse, le retrait doit être effectué pendant les menstruations, pour autant que le cycle menstruel paraisse normal. Si le dispositif est retiré au milieu du cycle et que la patiente ait eu des relations sexuelles au cours de la semaine, elle risque de devenir enceinte à moins qu'un nouveau dispositif n'ait été posé immédiatement après le retrait du précédent.

La pose et le retrait peuvent causer des douleurs et des saignements. La pose et le retrait peuvent entraîner un évanouissement ou précipiter une crise convulsive chez la patiente épileptique.

Expulsion

Une expulsion partielle ou complète de MIRENA peut occasionner des saignements ou des douleurs. Il peut toutefois arriver que la patiente ne se rende pas compte que MIRENA a été expulsé de la cavité utérine. L'expulsion partielle peut diminuer l'efficacité de MIRENA. Comme MIRENA diminue l'écoulement menstruel, l'augmentation de cet écoulement peut témoigner d'une expulsion. Tout dispositif intra-utérin qui s'est déplacé doit être retiré. Il est alors possible de mettre un nouveau dispositif en place, et on doit enseigner à la patiente comment repérer les fils afin d'en confirmer la présence.

Dans le cadre d'une étude clinique d'une durée de cinq ans, le taux net cumulatif d'expulsion oscillait entre 3,4 pour 100 femmes pendant la première année et 4,9 pendant la cinquième année. MIRENA se compare aux stérilets au cuivre quant au taux d'expulsion.

Lors de la même étude clinique, le taux net cumulatif de retrait motivé par la douleur oscillait entre 1,6 pour 100 femmes pendant la première année et 4,2 pendant la cinquième année.

Disparition des fils

Si les fils ne sont pas visibles au moment de l'examen de suivi, il faut exclure la possibilité d'une grossesse. Il se pourrait que les fils aient remonté dans l'utérus ou le canal cervical et qu'ils réapparaissent aux menstruations suivantes. Si la possibilité d'une grossesse est exclue, il suffit de sonder l'utérus délicatement avec un instrument approprié pour les localiser. Si les fils ne peuvent toujours pas être localisés, il est possible que le dispositif ait été expulsé ou qu'il se soit déplacé (voir **Expulsion**). On peut avoir recours à l'échographie ou à la radiographie pour les localiser (MIRENA est radio-opaque).

Technique d'insertion

Comme la technique d'insertion de MIRENA diffère de celle des stérilets, il est important que le médecin bénéficie de la formation nécessaire.

MIRENA est fourni dans un emballage stérile. MIRENA a été stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Ne pas stériliser de nouveau. Pour usage unique seulement. Ne pas utiliser si la pochette est endommagée ou ouverte. Utiliser avant la date indiquée sur l'étiquette.

MIRENA doit être mis en place avec l'aide du dispositif d'insertion dans la cavité utérine dans un délai de sept jours après le début des menstruations (Figure 1). Suivre les directives attentivement. MIRENA peut être remplacé par un nouveau dispositif à n'importe quel moment du cycle.

bras
échelle graduée
bague-repère
tube d'insertion avec poussoir intérieur
glissière
ligne-repère
tige
fente
fils

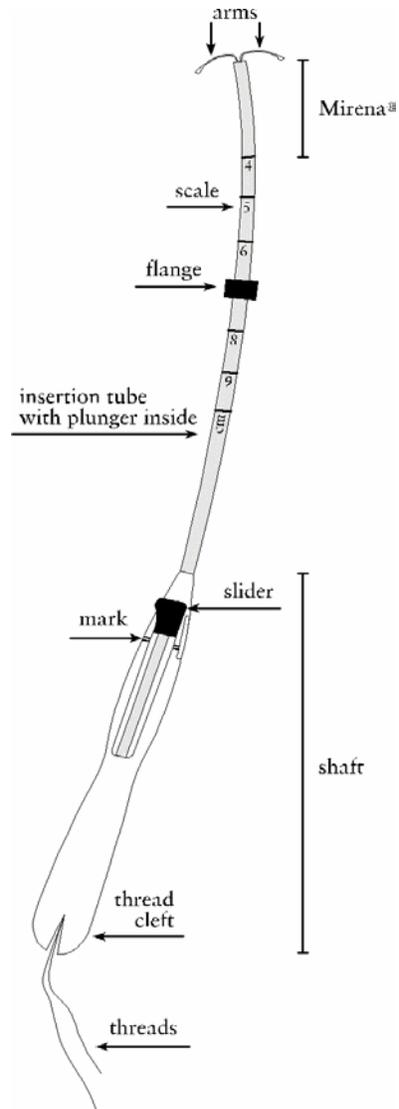


Figure 1

Examiner la patiente afin de déterminer la taille et la position de l'utérus et d'exclure la possibilité d'une grossesse ou de toute autre contre-indication génitale à l'insertion de MIRENA.

Préparation en vue de l'insertion

1. Installer un spéculum afin de visualiser le col. Bien aseptiser le col et le vagin avec une solution antiseptique appropriée. Saisir la lèvre supérieure du col utérin avec des pinces à préhension.
2. Une légère traction sur les pinces permet d'aligner le canal cervical avec la cavité utérine. Laisser les pinces en place pendant toute la durée de la pose afin de maintenir une légère traction sur le col utérin contre la pression exercée à l'insertion.
3. Insérer doucement un hystéromètre dans la cavité utérine jusqu'au fond utérin afin de déterminer l'orientation du canal cervical et la profondeur de la cavité utérine (hystérométrie) et d'exclure la présence d'une cloison utérine, de synéchies ou de fibromes sous-muqueux. Si le canal cervical est trop étroit, il faut envisager de procéder à une dilatation et de recourir à des analgésiques ou à un bloc paracervical.

Insertion

1. Ouvrir l'emballage stérile pour révéler la tige du tube d'insertion. Mettre des gants stériles. S'assurer que la glissière se trouve à l'extrémité la plus lointaine de soi. Saisir la tige comme l'illustre la Figure 2 et s'assurer que les bras du système sont déployés en position horizontale (forme d'un T). S'ils ne le sont pas, les mettre dans cette position sur la surface stérile de l'emballage de MIRENA (Figure 2).

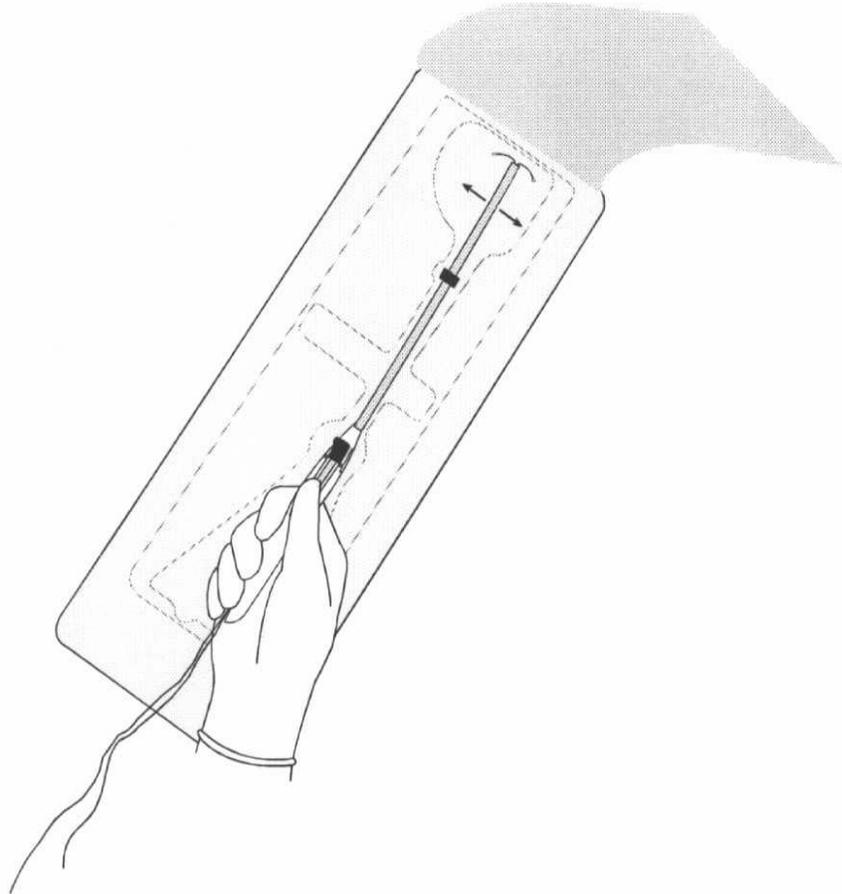


Figure 2

2. Tirer sur les fils afin que MIRENA se rétracte dans le tube d'insertion (Figure 3). Les extrémités arrondies des bras obstruent maintenant l'extrémité ouverte du tube d'insertion.

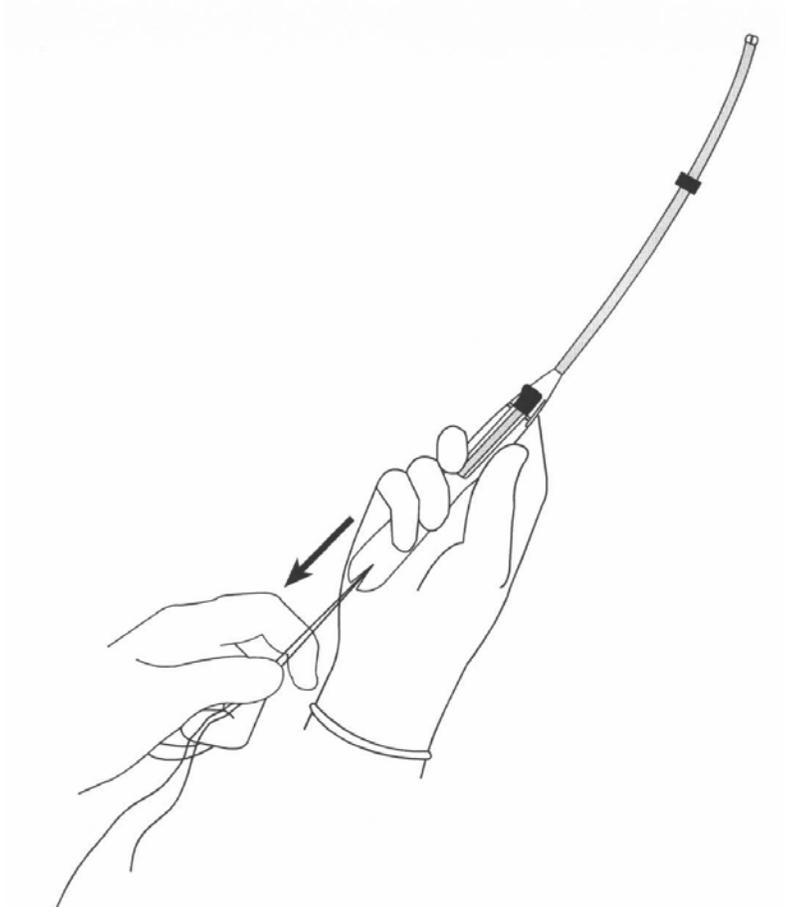


Figure 3

3. Fixer les fils fermement dans la fente à l'extrémité inférieure du dispositif d'insertion (Figure 4).

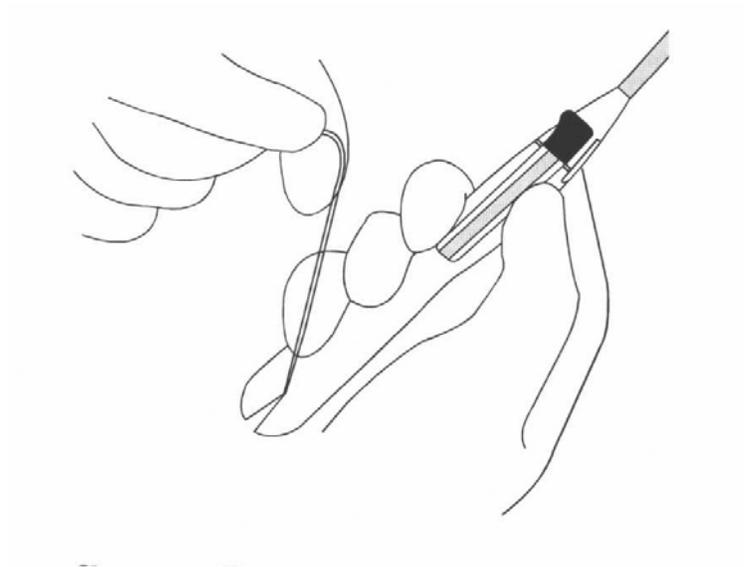


Figure 4

4. S'assurer que les bras sont dans la bonne position et peuvent se déployer horizontalement. Sinon, les déployer en ramenant la glissière jusqu'à la ligne-repère (Figure 5). Aligner les bras ouverts sur une surface stérile comme le montre la Figure 2. Repousser la glissière jusqu'à sa position antérieure. S'assurer que les fils sont fixés solidement et que les bras sont bien en place dans le tube d'insertion.

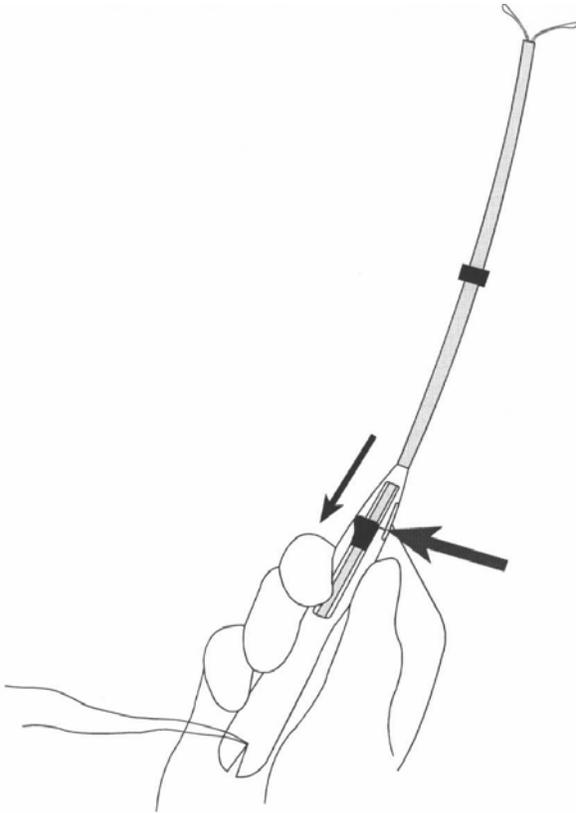
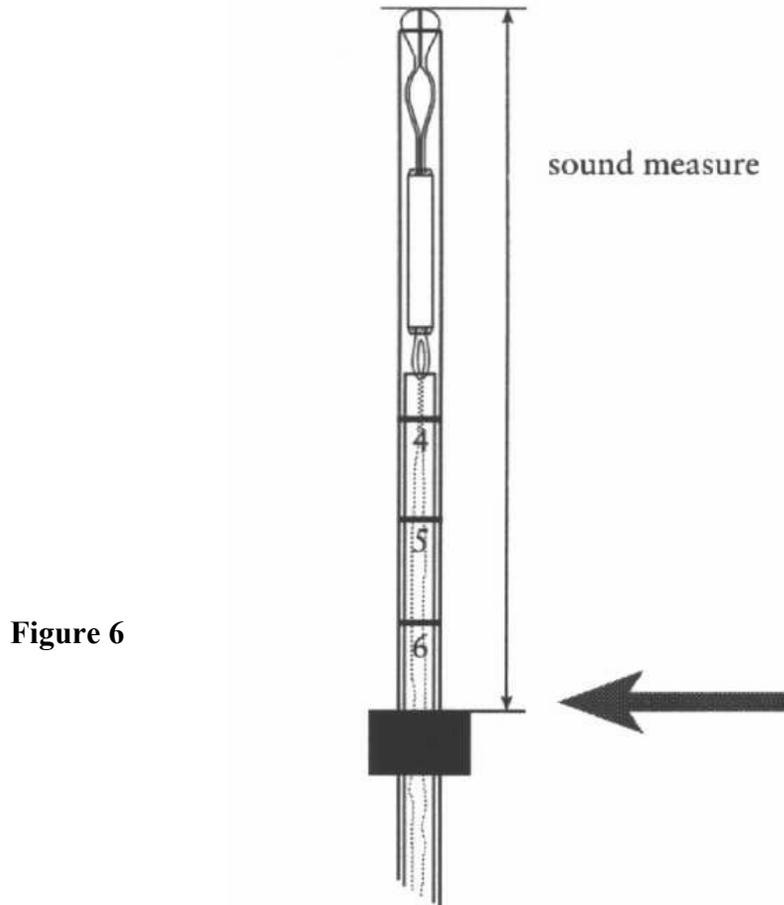


Figure 5

- Placer la bague-repère sur l'échelle graduée du tube d'insertion de MIRENA à une distance correspondant à la mesure prise avec l'hystéromètre (Figure 6). Noter que la mesure s'étend de l'extrémité du tube d'insertion jusqu'au bord supérieur de la bague-repère.

hystérométrie



6. MIRENA est maintenant prêt pour l'insertion. Tenir fermement la glissière avec l'index ou le pouce à l'extrémité la plus lointaine. Insérer le dispositif d'insertion délicatement dans le canal cervical et le diriger vers le fond utérin jusqu'à ce que la bague-repère se trouve à environ 1,5-2 cm du col utérin afin que les bras aient suffisamment d'espace pour se déployer (Figure 7). **Ne pas forcer le dispositif d'insertion.**

hystérométrie

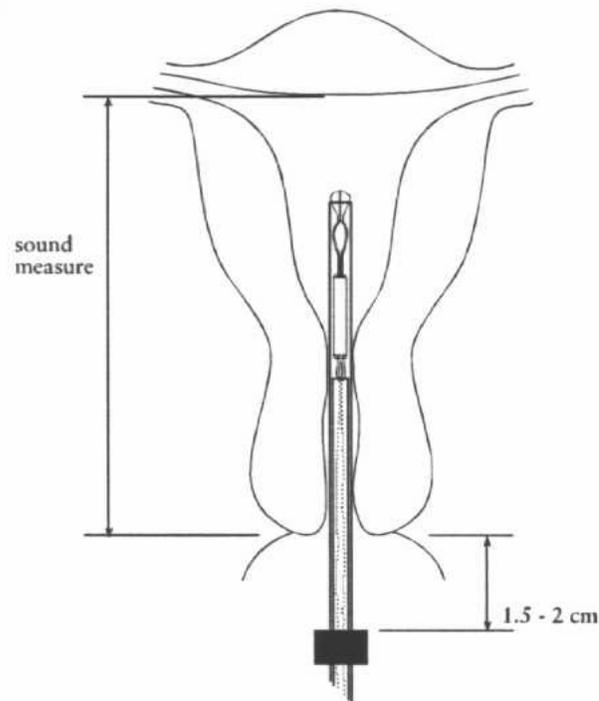


Figure 7

7. Tenir le dispositif d'insertion avec fermeté et déployer les bras de MIRENA (Figure 8) en ramenant la glissière jusqu'à la ligne-repère (Figure 5).

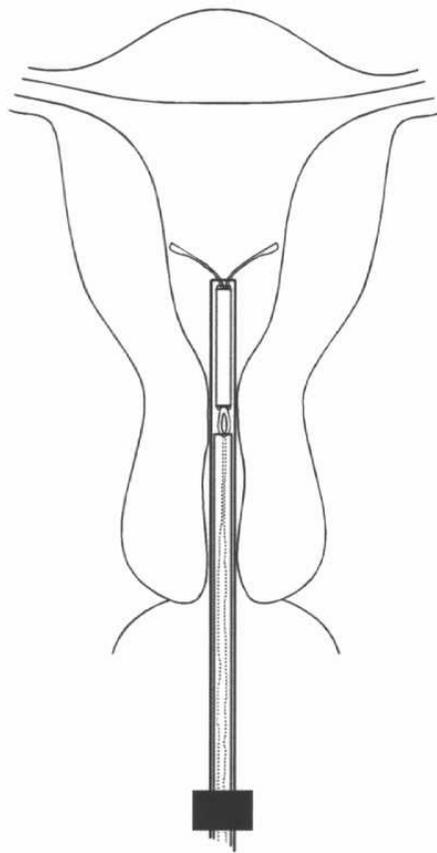


Figure 8

8. En tenant la glissière fermement, pousser le dispositif d'insertion délicatement vers le fond utérin jusqu'à ce que la bague-repère soit en contact avec le col utérin. MIRENA devrait maintenant être déployé contre le fond utérin (Figure 9).

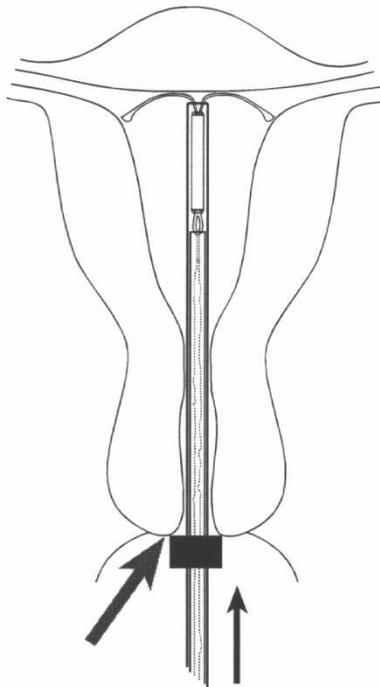


Figure 9

9. En maintenant le dispositif d'insertion en position avec fermeté, libérer MIRENA en ramenant la glissière jusqu'au bout. Les fils se décrocheront automatiquement de la fente (Figure 10).

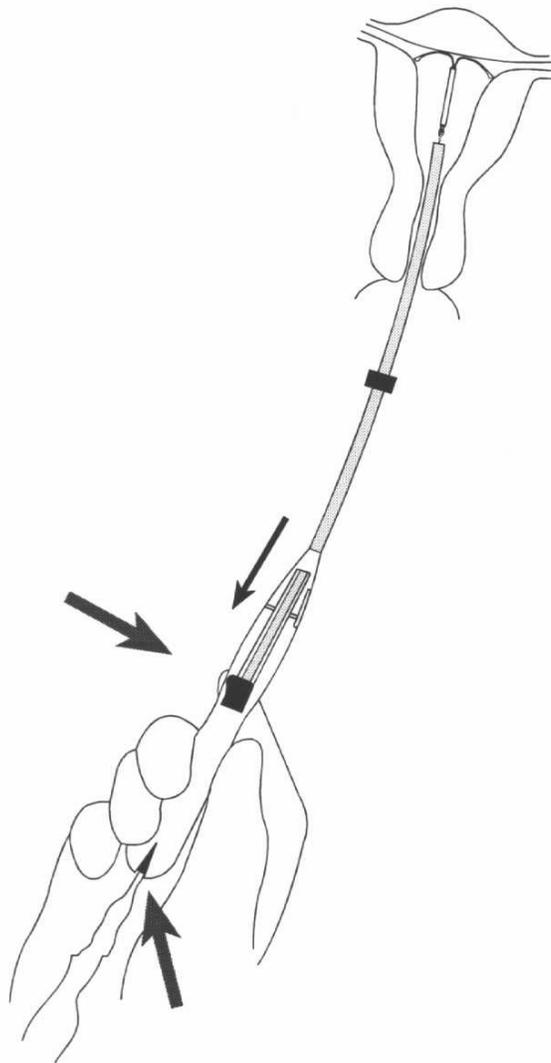


Figure 10

10. Sortir le dispositif d'insertion de l'utérus. Couper les fils de façon à laisser 2 cm à l'extérieur du col (Figure 11).

environ 2 cm

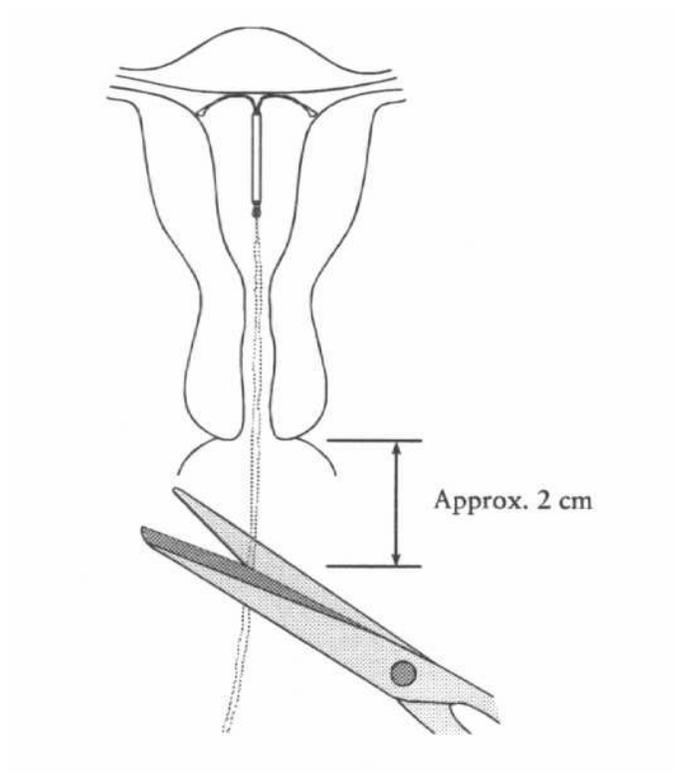


Figure 11

En cas de doute quant à la position de MIRENA, on peut avoir recours à l'échographie ou la radiographie pour le localiser. Au besoin, retirer le dispositif et en insérer un nouveau. Ne jamais réinsérer un dispositif qui a été retiré.

Utilisation de serviettes hygiéniques

On recommande le port de serviettes hygiéniques. Si la patiente utilise des tampons, elle doit faire preuve de vigilance lorsqu'elle les change pour éviter de tirer accidentellement sur les fils.

Retrait de MIRENA

On peut retirer MIRENA en tirant sur les fils avec des pinces.

MIRENA ne doit pas rester dans l'utérus plus de 5 ans.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

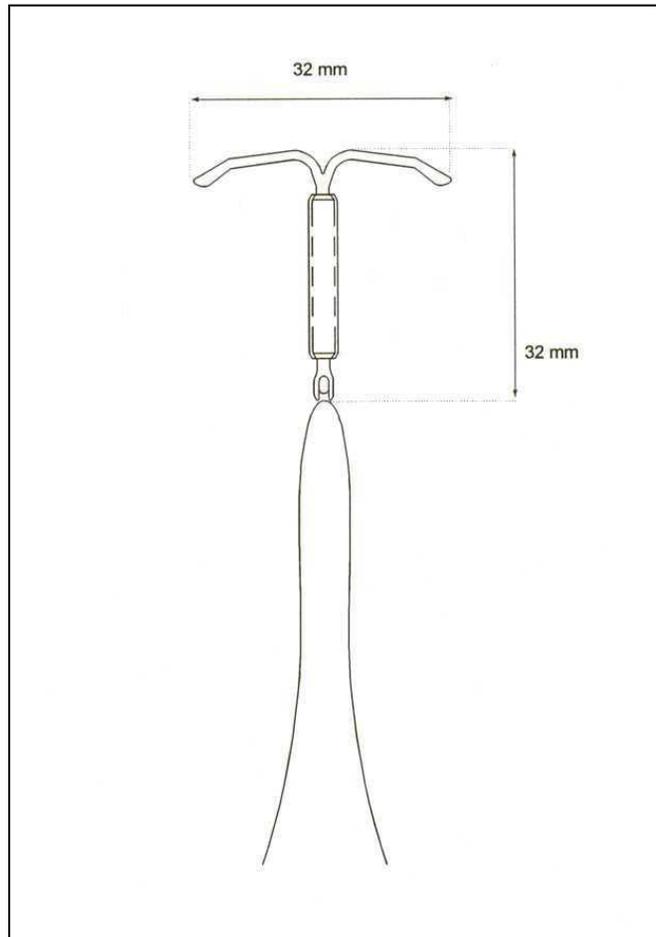
Mode d'action

MIRENA (dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel) consiste en une petite armature en polyéthylène ayant la forme d'un T, dont la tige verticale est entourée d'un réservoir cylindrique contenant du lévonorgestrel. Une fois inséré dans l'utérus, MIRENA libère du lévonorgestrel de manière continue pendant une période maximale de cinq ans. L'administration intra-utérine permet l'utilisation d'une très faible dose quotidienne, l'hormone étant acheminée directement vers l'organe cible. MIRENA renferme au total 52 mg de lévonorgestrel et libère initialement 20 µg par jour de lévonorgestrel pour progressivement passer à environ 11 µg par jour après cinq ans.

armature en polyéthylène, en
forme de T

réservoir cylindrique renfermant du
lévonorgestrel

fils en polyéthylène



MIRENA
(dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel)

Pharmacodynamique

L'action contraceptive de MIRENA tient principalement à l'action progestative locale du lévonorgestrel sur la cavité utérine. Le lévonorgestrel libéré exerce un effet antiprolifératif marqué sur l'endomètre et entraîne un épaissement de la glaire cervicale qui fait obstacle au passage des spermatozoïdes dans le canal cervical. Chez certaines femmes, l'ovulation est inhibée. Des études cliniques sur MIRENA ont été réalisées chez des femmes primipares ou multipares, âgées de plus de 18 ans pour la plupart. Les résultats de ces études, lesquelles représentent plus de 7 600 années-femmes d'utilisation, ont mis en évidence un indice de Pearl global de 0,11. Lors de ces études, le taux brut cumulatif de grossesse à cinq ans oscillait entre 0 et 1,2 par groupe de 100 femmes.

Les menstruations reprennent rapidement leur cours normal après le retrait de MIRENA. Après cinq ans d'utilisation dans le cadre d'études cliniques, la morphologie cyclique normale de l'endomètre était rétablie de un à trois mois après le retrait de MIRENA. Le port de MIRENA ne compromet pas la fertilité ultérieure; près de 90 % des femmes qui souhaitaient devenir enceintes ont conçu un enfant dans les 24 mois suivant le retrait.

La durée des menstruations et le volume de l'écoulement menstruel diminuent progressivement au cours des premiers mois d'utilisation. Avec le temps, les saignements peuvent varier, depuis un écoulement menstruel régulier peu abondant chez certaines femmes jusqu'à l'oligoménorrhée ou à l'aménorrhée chez d'autres femmes.

Les saignements menstruels de 1 495 participantes à une étude clinique ont été suivis de près pendant les 12 premiers mois de port de MIRENA. Le nombre de jours de saignements vaginaux ou de microrragies combinés est passé d'une moyenne de 16,1 pendant le premier mois à une moyenne de 3,8 pendant le 12^e mois (voir le Tableau 2).

Tableau 2 : Nombre de jours de saignements vaginaux ou de microrragies combinés pendant les 12 premiers mois de port de MIRENA

Intervalles (périodes de 30 jours) Jours												
	1 à 30	31 à 60	61 à 90	91 à 120	121 à 150	151 à 180	181 à 210	211 à 240	241 à 270	271 à 300	301 à 330	331 à 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

La modification de l'écoulement menstruel qui résulte du port de MIRENA s'explique par l'action directe du lévonorgestrel sur l'endomètre et non par l'inhibition de l'ovulation. Chez des femmes dont les saignements étaient différents, on n'a pas observé de différence évidente quant à la maturation des follicules, à l'ovulation ou à la production d'estradiol et de progestérone. La fonction ovarienne est normale, et les concentrations d'estradiol se maintiennent, même chez les utilisatrices de MIRENA qui présentent une aménorrhée.

L'effet de MIRENA sur la fonction ovarienne dépend des concentrations plasmatiques de lévonorgestrel obtenues. Bien que l'on observe une variation interindividuelle marquée, les concentrations plasmatiques sont plutôt constantes chez chaque femme. La fonction ovarienne varie d'une utilisatrice de MIRENA à l'autre : cycles ovulatoires normaux, cycles anovulatoires avec une certaine inhibition de la production d'estradiol, anovulation avec une activité folliculaire prononcée et ovulation avec phase lutéale inappropriée. En général, les cycles anovulatoires sont corrélés avec des concentrations plasmatiques plus élevées de lévonorgestrel et sont plus fréquents au cours de la première année de port de MIRENA. Des kystes ovariens fonctionnels, qui peuvent survenir avec l'arrêt de la maturation folliculaire avant l'ovulation chez n'importe quelle femme, sont associés aux méthodes contraceptives utilisant exclusivement un progestatif.

On a exploré l'histologie endométriale dans le cadre d'études cliniques sur la libération intra-utérine de lévonorgestrel à des doses oscillant entre 10 et 40 µg/jour. Chez des femmes ayant été exposées à la libération continue de lévonorgestrel pendant 3 à 84 mois, on a noté une atrophie des glandes de l'endomètre et une déцидualisation durant toute la période. On a également observé une inflammation locale et une nécrose focale témoignant de l'administration intra-utérine du produit.

Dans le cadre d'une étude, on a évalué les tissus du col utérin au moyen de cytologies cervicales provenant de 1 355 femmes utilisant MIRENA sur une période de cinq ans. Douze cytologies ont révélé une dysplasie cervicale modérée ou grave. De vastes études multicentriques n'ont pas fait ressortir de différence entre les utilisatrices de MIRENA et les utilisatrices d'un stérilet au cuivre quant à la cytologie cervicale.

Pharmacocinétique

Absorption

Le lévonorgestrel libéré dans l'utérus est absorbé dans la grande circulation.

Distribution

Le médicament apparaît dans le plasma dans un délai de 15 minutes après l'insertion, et atteint des concentrations maximales en quelques heures. Après l'insertion intra-utérine de MIRENA, le lévonorgestrel est d'abord libéré à raison de 20 µg par jour. Il en résulte des concentrations plasmatiques stables de lévonorgestrel qui, après les premières semaines, se stabilisent entre 150 et 200 pg/mL chez les femmes en âge de procréer. Après 12, 24 et 60 mois d'utilisation chez de jeunes femmes, on a noté des concentrations plasmatiques de lévonorgestrel de 180 ± 66 pg/mL, de 192 ± 140 pg/mL et de 159 ± 60 pg/mL, respectivement. Compte tenu des faibles concentrations plasmatiques du médicament, les effets généraux du progestatif sont réduits au minimum.

Le lévonorgestrel administré par voie orale est absorbé rapidement et en totalité, et sa biodisponibilité absolue est d'environ 90 %. Le lévonorgestrel se fixe à l'albumine sérique et à la protéine porteuse des hormones sexuelles (SHBG). La distribution relative (libre, fixée à l'albumine, fixée à la SHBG) dépend de la concentration sérique de l'hormone SHBG. Seulement 2,5 % des concentrations sériques totales du médicament sont présentes sous forme libre, mais 47,5 % et 50 % sont fixées à la SHBG et à l'albumine respectivement. Dans le cas du lévonorgestrel, on a rapporté un volume moyen de distribution d'environ 137 L et un taux de clairance métabolique du sérum d'environ 5,7 L/h.

Métabolisme et excrétion

La demi-vie terminale dans le sérum oscille entre 14 et 20 heures après l'administration d'une dose unique. Le lévonorgestrel est excrété sous forme de métabolites en proportions égales dans les urines et les fèces. Les métabolites sont dotés d'une activité pharmacologique faible ou nulle. Le principal métabolite urinaire est le tétrahydronorgestrel, qui représente environ 25 % de la radioactivité décelée dans les urines après l'administration de lévonorgestrel marqué. On retrouve environ 0,1 % de la dose dans le lait maternel.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Protéger de l'humidité et de l'exposition directe au soleil.

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MIRENA (dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel) contient 52 mg de lévonorgestrel USP dans un réservoir cylindrique composé d'une matrice de lévonorgestrel et de polydiméthylsiloxane (PDMS). Le réservoir est monté sur la tige verticale d'une armature en forme de T en polyéthylène et recouvert d'une membrane en PDMS et en silice qui détermine la vitesse de libération du lévonorgestrel. L'armature contient des pigments de sulfate de baryum. Les fils en polyéthylène fixés à la tige de l'armature en T contiennent des pigments d'oxyde salin de fer.

MIRENA (dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel) se présente dans une boîte contenant un dispositif intra-utérin stérile. Chaque dispositif intra-utérin, qui est introduit à l'intérieur d'un dispositif d'insertion, est emballé dans une pochette.

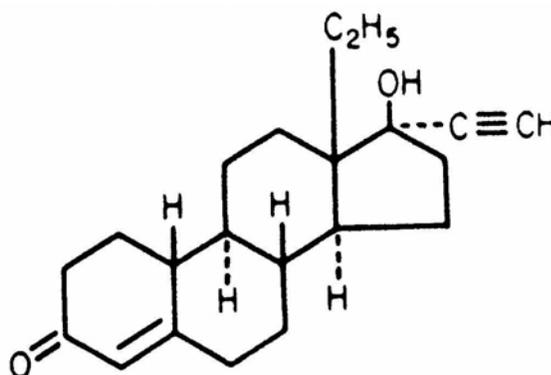
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	lévonorgestrel
Nom chimique :	(-)-17-hydroxy-18 α -homo-19-nor-17 β H-pregn-4-én-20-yn-3-one
Formule :	C ₂₁ H ₂₈ O ₂
Masse moléculaire :	312,45

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le lévonorgestrel est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre, 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 se situe entre 232 et 239 °C.

ÉTUDES CLINIQUES

Efficacité contraceptive

Les études cliniques portant sur MIRENA ont toujours mis en évidence une grande efficacité contraceptive. L'efficacité contraceptive de MIRENA a fait l'objet de trois études cliniques auxquelles ont participé 2 379 femmes. Selon une étude de cinq ans dans laquelle on comparait MIRENA (n = 1 821) et un stérilet au cuivre (n = 937), l'indice de Pearl se chiffrait à 0,09 pour MIRENA et à 1,26 pour le stérilet au cuivre. Une fois cette étude terminée, 168 patientes du groupe MIRENA ont été admises à une deuxième étude clinique et ont reçu un nouveau dispositif MIRENA qu'elles devaient garder pendant quatre ans. Il en est ressorti un indice de Pearl de 0 après 6 404 mois-femmes d'utilisation. Selon une troisième étude sur MIRENA qui comptait 390 participantes, était non comparative et a duré cinq ans, l'indice de Pearl se chiffrait à 0,24. Les résultats combinés de trois études cliniques représentent 91 133 mois-femmes d'expérience. Au total, on a enregistré huit grossesses, ce qui revient à un indice de Pearl de 0,11.

Taux de persévérance

Lors d'une étude clinique de cinq ans réalisée chez 390 femmes, le taux de persévérance avec MIRENA a été de 56 %. Le désir d'avoir un enfant était la principale raison de l'abandon de MIRENA (environ 20 % de tous les abandons). Les autres abandons étaient imputables à des raisons médicales (principalement des troubles hormonaux, troubles menstruels et douleurs).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Le lévonorgestrel est un dérivé de la 19-nortestostérone qui exerce de puissants effets progestatifs, mais qui est dépourvu d'une action œstrogénique importante.

Chez le lapin, on a observé des signes de transformation de l'endomètre après l'administration par voie sous-cutanée de 0,01 mg de lévonorgestrel, ce qui correspond à 2 µg/kg/jour. La transformation histologique est aussi perceptible dans l'endomètre du lapin lorsque le lévonorgestrel est administré par voie orale à raison de 0,03 à 0,3 mg par animal, ce qui correspond à environ 6 à 60 µg/kg/jour.

Chez des rates gravides qui ont subi une ovariectomie au cours des quatre premiers jours après 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 mise en évidence dans divers modèles chez le rat et la souris, et il est ressorti que la puissance du lévonorgestrel est significativement plus marquée que celle de la progestérone et environ 83 fois plus marquée que celle de l'acétate de chlormadinone.

Le lévonorgestrel n'exerce pas d'activité œstrogénique importante, et les effets androgéniques sont décelables seulement après l'administration de fortes doses. Toutes les études expérimentales ont montré que le lévonorgestrel influe aussi sur la fonction gonadotrope de l'antéhypophyse.

Comme tous les autres progestatifs, le lévonorgestrel administré à dose plutôt forte entraîne une augmentation de la sécrétion d'insuline 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 du lévonorgestrel », la « membrane », l'« armature en T » en 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 en proportions égales avec le lévonorgestrel afin de former le réservoir libérant du lévonorgestrel. On mélange également le polymère non chargé avec une silice colloïdale inerte pour former la membrane qui recouvre le réservoir de lévonorgestrel et qui détermine la vitesse de libération du lévonorgestrel de MIRENA.

Toxicologie aiguë

Chez la souris, on n'a décelé aucun signe de toxicité lors du test d'injection systémique USP réalisé avec le polymère non chargé, la membrane, l'armature en T et les fils.

Mutagenicité

On a évalué le potentiel mutagène d'extraits du polymère non chargé, de la membrane, de l'armature en T et des fils dans 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 de l'enzyme TK *in vitro* sur des cellules L5178Y du lymphome murin, aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang périphérique humain *in vitro* et induction de micronoyaux dans la moelle osseuse murine.

Les extraits du polymère non chargé n'ont montré aucun signe d'activité mutagène ou clastogène *in vitro* et n'ont pas entraîné d'aberrations chromosomiques ni d'autres modifications de la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques *in vivo* après l'administration par voie intra-péritonéale chez la souris.

On n'a observé aucun signe d'activité mutagène dans les extraits salins et aqueux du réservoir libérant le lévonorgestrel, exception faite du test d'aberration chromosomique sur les cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Le traitement de cultures de cellules CHO par la plus forte dose d'extraits du DMSO du réservoir libérant le lévonorgestrel, qui précipitaient également, ont occasionné de légères augmentations du nombre de cellules porteuses d'une aberration (attribuable à la polyploïdie) dans une seule culture au moment de l'échantillonnage à 20 et à 44 heures au cours de la deuxième expérience indépendante sur deux. Aucun test n'a révélé que le

lévonorgestrel pur était mutagène ou clastogène. Aucune activité clastogène n'a été décelée dans les extraits salins ou d'huile d'*Arachis* testés *in vivo* lors du test du micronoyau chez la 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 une atteinte génétique chez l'être humain dans un contexte d'utilisation clinique.

Chez la souris, des extraits salins et non aqueux de l'armature en T à base de polyéthylène basse densité (contenant 20 à 24 % de sulfate de baryum) et des extraits des fils contenant du polyéthylène haute densité (contenant 1 % d'oxyde de fer) ne se sont pas révélés mutagènes ni clastogènes *in vitro* et n'ont pas entraîné d'aberrations chromosomiques ni d'autres altérations de la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques *in vivo* après l'administration par voie intrapéritonéale.

Études sur la tolérabilité locale

Des extraits salins et non aqueux du polymère non chargé, de la membrane, de l'armature en T et des fils ont été évalués sur le plan de la biocompatibilité au moyen des tests *in vitro* et *in vivo* suivants : tests de cytotoxicité dans les fibroblastes murins, test de maximalisation chez le cobaye, test intracutané chez le lapin, test d'injection systémique chez la souris, recherche de pyrogènes, test d'implantation musculaire chez le lapin et test pour l'hémolyse.

Les résultats de ces tests ont mis en évidence une biocompatibilité acceptable du polymère non chargé et de la membrane. Aucun effet notable n'a été décelé au chapitre de la cytotoxicité *in vitro* ou de l'hémolyse. On n'a relevé aucun signe d'hypersensibilité de contact à retardement ou d'irritation intracutanée au point d'injection ni de signes cliniques de toxicité généralisée liée à l'article testé, y compris la pyrogénicité, après le traitement par des extraits salins ou d'huile de sésame.

Lors du test d'implantation musculaire du polymère non chargé, on a observé une très fine encapsulation sur les implants testés et sur l'un des implants témoins négatifs. Ce résultat a été corrélé avec des altérations microscopiques minimales (nombre faible ou modéré de cellules inflammatoires) dans les implants testés et les implants témoins, ce qui indique que le polymère non chargé a été bien toléré.

On a obtenu un résultat semblable dans le test d'implantation musculaire de la membrane. En effet, une encapsulation très fine des implants testés et des implants témoins que l'on a décelée à l'autopsie au jour 90 était corrélée avec des altérations microscopiques mineures (fibrose), ce qui indique que la membrane a été bien tolérée.

Pour ce qui est de l'armature en T en polyéthylène basse densité, on n'a décelé aucun effet notable sur la cytotoxicité ou l'hémolyse *in vitro*. On n'a décelé aucun signe d'hypersensibilité de contact à retardement ou d'irritation intracutanée au point d'injection ni de signes cliniques de toxicité généralisée liée à l'article testé, y compris la pyrogénicité après le traitement par des extraits salins ou d'huile de sésame. Lors du test d'implantation musculaire de l'armature en T, une très fine encapsulation de l'un des implants testés que l'on a décelée à l'autopsie au jour 90 était corrélée

seulement avec des altérations microscopiques mineures (fibrose minimale ou légère, nécrose minimale et hémorragie minimale). Le même test effectué sur les fils a mis en évidence une très fine encapsulation de l'implant testé et des implants témoins négatifs en plastique USP que l'on a décelée à l'autopsie au jour 90; ces résultats étaient corrélés avec un effet histologique seulement mineur (fibrose minimale ou légère). Les résultats de ces tests indiquent que l'armature en T et les fils ont été bien tolérés.

Toxicité chronique

Une étude d'une durée de un an sur la toxicité intra-utérine de MIRENA a été réalisée chez des guenons rhésus au moyen d'une petite version modifiée du dispositif intra-utérin libérant 12,3 µg de lévonorgestrel par jour. Les matériaux bruts étaient les mêmes que les matériaux utilisés dans MIRENA, à l'exception du fait que la polydiméthylsiloxane (PDMS) avait été catalysée avec du 2-éthylhexoate d'étain plutôt qu'avec du peroxyde. Le dispositif intra-utérin a entraîné une suppression de l'ovulation chez quatre des huit guenons, réduit le poids de l'utérus et occasionné la décidualisation escomptée de l'endomètre. La morphologie cervicale était dans les limites de la normale, et on a observé une légère diminution du temps de céphaline (que l'on a aussi observée chez les guenons ayant reçu les dispositifs intra-utérins inertes). Les concentrations plasmatiques de lévonorgestrel variaient entre 0,1 et 0,4 ng/mL.

Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence significative entre les guenons porteuses d'un dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel et les guenons porteuses d'un dispositif intra-utérin inerte utilisés lors de l'étude.

Reproduction et tératologie

Une petite version modifiée de MIRENA a été utilisée pour une étude de toxicité pour la reproduction chez le lapin. Ce dispositif intra-utérin modifié comportait un cylindre (diamètre de 2,4 mm et longueur de 7 mm) muni d'un réservoir intérieur (5 mm) contenant 12 mg de lévonorgestrel mélangé avec de la polydiméthylsiloxane (PDMS) et d'une membrane de PDMS recouvrant le réservoir pour contrôler la vitesse. Le lévonorgestrel était libéré à raison de 3,5 µg de lévonorgestrel par jour. Un dispositif intra-utérin a été inséré dans chaque corne utérine des lapines gravides.

Le traitement n'a exercé aucun effet négatif sur les paramètres de la portée comme le poids corporel, la pathologie clinique ainsi que le développement embryonnaire ou fœtal. Chez l'une des lapines, on a observé une hémorragie de l'endomètre lors d'une césarienne. Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été signalé.

RÉFÉRENCES

1. ANDERSSON, K. et autres. « Levonorgestrel-releasing and Copper-releasing (Nova T) IUDs During Five Years of Use: A Randomised Comparative Trial », *Contraception*, vol. 49, 1994, p.56-72.
2. NILSSON, C.G. et P. LAHTEENMAKI. « Recovery of Ovarian Function After the Use of a d-Norgestrel-releasing IUD », *Contraception*, vol. 15, 1977, p. 389-400.
3. SILVERBERG, S.G. et autres. « Endometrial Morphology During Long-Term Use of Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Devices », *International Journal of Gynecological Pathology*, vol. 5, 1986; p. 235-241.
4. STURRIDGE, R. et J. GUILLEBAUD. « A Risk-Benefit Assessment of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System », *Drug Safety*, vol. 15, 1996, p. 430-440.
5. GUPTA, S. « Non-oral Hormonal Contraception », *Current Obstetrics & Gynecology*, vol. 13, 2003, p. 30-37.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

MIRENA

Dispositif 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 s'adresse tout particulièrement à la consommatrice. Il ne s'agit que d'un résumé qui ne donne pas tous les renseignements pertinents sur MIRENA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

- Pour prévenir la grossesse.

MIRENA est aussi efficace qu'un contraceptif oral pour prévenir la grossesse. Lors des études cliniques, on a enregistré environ deux grossesses par année par tranche de 1 000 utilisatrices de MIRENA.

Effets de ce médicament

MIRENA est un dispositif intra-utérin qui prévient la grossesse en libérant lentement dans l'utérus une faible quantité d'hormone sexuelle synthétique appelée lévonorgestrel. Le lévonorgestrel, hormone souvent utilisée dans les contraceptifs oraux (la « pilule »), ressemble à la progestérone, hormone sexuelle produite naturellement par l'organisme.

MIRENA agit en libérant lentement du lévonorgestrel dans l'utérus à raison d'environ 20 µg par jour. Cette petite quantité de lévonorgestrel prévient la grossesse en :

- réduisant l'épaississement mensuel habituel de l'endomètre (paroi interne de l'utérus) ;
- épaississant la glaire cervicale, laquelle fait alors obstacle au passage des spermatozoïdes dans le canal cervical (entrée de l'utérus).

MIRENA contient au total 52 mg de lévonorgestrel, ce qui suffit à prévenir la grossesse pendant cinq ans.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

- Vous êtes enceinte ou pensez l'être.
- Vous avez déjà souffert ou souffrez actuellement d'une infection pelvienne (voir la rubrique intitulée « Infections »).
- Vous souffrez d'une infection génitale basse.
- Vous avez souffert d'une infection de l'utérus après un accouchement.
- Vous avez des saignements vaginaux anormaux de cause inconnue.
- Vous avez un trouble de l'utérus qui déforme la cavité utérine, comme des gros fibromes.
- Vous souffrez d'une cervicite (infection du col de l'utérus).
- Vous avez des cellules anormales dans le col de l'utérus (votre

médecin peut vous dire si vous avez ce problème).

- Vous souffrez de problèmes au foie ou d'un cancer du foie.
- Vous avez eu une infection de l'utérus à la suite d'un avortement au cours des trois derniers mois.
- Vous êtes allergique au lévonorgestrel, la substance hormonale, ou à n'importe quel autre ingrédient de MIRENA, ou encore à un composant de l'emballage (voir la section intitulée « Ingrédients non médicinaux importants »).
- Vous souffrez d'une endocardite bactérienne (un médecin vous en aura parlé si vous avez ce problème).
- Vous souffrez d'une immunodéficience (un médecin vous en aura parlé si vous avez ce problème).
- Vous avez une leucémie ou un autre cancer du sang.
- Vous avez déjà souffert ou souffrez actuellement d'une maladie trophoblastique (un médecin vous en aura parlé si vous avez ce problème).

Ingrédient médicinal

Lévonorgestrel

Ingrédients non médicinaux importants

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

Présentation

Chaque dispositif MIRENA (dispositif intra-utérin libérant du lévonorgestrel) est introduit à l'intérieur d'un dispositif d'insertion et est emballé dans une pochette. Il renferme au total 52 mg de lévonorgestrel libéré à raison de 20 µg de lévonorgestrel par jour.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

MIRENA NE PROTÈGE PAS contre les maladies transmissibles sexuellement (MTS), y compris le SIDA et l'infection par le VIH. L'usage du condom en latex est recommandé pour la protection contre les MTS.

AVANT d'utiliser MIRENA, avertissez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- allaitez votre enfant;
- avez déjà eu une grossesse ectopique (développement d'un ovule fécondé à l'extérieur de l'utérus) (voir la rubrique intitulée « Grossesse ectopique ») ;
- avez eu une chirurgie des trompes de Fallope ;
- avez déjà eu des kystes ovariens (voir la rubrique intitulée « Kystes ovariens ») ;
- avez des saignements menstruels inhabituels ;
- avez des pertes vaginales inhabituelles ou désagréables (c.-à-d. nauséabondes) ou des démangeaisons vaginales ;
- avez déjà eu un accident cérébrovasculaire, une crise cardiaque ou des problèmes cardiaques ;

- avez déjà eu une jaunisse (jaunissement du blanc des yeux ou de la peau) ;
- êtes diabétique ou avez des antécédents familiaux de diabète (voir le paragraphe suivant intitulé « Diabète »), êtes hypertendue ou avez des taux sanguins anormaux de cholestérol ;
- avez déjà eu des caillots sanguins (thrombose) ;
- prenez des corticostéroïdes à long terme ou tout autre médicament ;
- avez ou avez déjà eu des migraines, des étourdissements ou une vision brouillée ;
- avez des maux de tête intenses ;
- avez déjà souffert ou souffrez actuellement de dépression ;
- portez des lentilles cornéennes (verres de contact) ;
- avez une anomalie du cœur ou des troubles des valves cardiaques.

MIRENA n'est pas la méthode contraceptive de première intention chez la jeune femme qui n'a jamais été enceinte, ni chez la femme ménopausée dont l'utérus a diminué de volume.

Diabète

Il faut surveiller la concentration sanguine de glucose chez les utilisatrices de MIRENA atteintes de diabète.

Infections

Une infection pelvienne grave peut survenir chez certaines utilisatrices de MIRENA. Elle est généralement transmise sexuellement. Vous courez davantage de risques d'avoir une infection pelvienne si vous ou votre partenaire ne pratiquez pas la monogamie. Cette infection peut causer de graves problèmes tels que l'infertilité, une grossesse ectopique ou des douleurs pelviennes chroniques. Elle est habituellement traitée au moyen d'antibiotiques. Dans les cas graves, elle peut cependant nécessiter un traitement chirurgical. Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des signes suivants d'infection pelvienne apparaissent : saignement prolongé ou abondant, pertes vaginales inhabituelles, douleur dans la partie inférieure de l'abdomen (dans la région de l'estomac), douleur pendant les rapports sexuels, frissons ou fièvre.

Grossesse ectopique

Une grossesse ectopique (développement d'un ovule fécondé à l'extérieur de l'utérus) est possible, comme chez la femme qui n'utilise pas de méthode contraceptive, mais est très improbable. Vous devez prévenir votre médecin si vous avez mal dans la partie inférieure de l'abdomen (ventre), surtout si vous n'avez pas été menstruée ou si vous avez des saignements inhabituels. Ces symptômes pourraient évoquer une grossesse ectopique.

Kystes ovariens

L'apparition de kystes sur les ovaires est courante chez les utilisatrices de MIRENA. Ces kystes disparaissent habituellement d'eux-mêmes en quelques mois. Cependant, ils peuvent parfois causer de la douleur et nécessiter un traitement médical.

Conduite automobile et fonctionnement de machines

Les effets de MIRENA sur la capacité de conduire un véhicule ou

de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés.

Perforation de l'utérus

La perforation ou la pénétration de la paroi de l'utérus par le dispositif intra-utérin peuvent survenir, le plus souvent pendant la pose, mais sont rares (1 cas sur 1 000 à 1 cas sur 10 000). Advenant une perforation ou une pénétration, le dispositif doit être retiré.

Coagulation anormale du sang

Selon certaines études, les femmes qui prennent des contraceptifs oraux à base de progestatif seulement courent un risque plus grand de formation anormale de caillots sanguins. Toutefois, les résultats de ces études ne sont pas certains. Vous devriez parler avec votre médecin des facteurs de risque de caillots sanguins car leur formation peut mettre la vie en danger ou causer une invalidité grave.

Puis-je allaiter mon enfant même si je porte MIRENA ?

De petites quantités de lévonorgestrel, l'ingrédient médicamenteux de MIRENA, ont été décelées dans le lait maternel d'utilisatrices de MIRENA qui allaitaient ; cependant, on n'a pas noté d'effet négatif sur la croissance ou le développement des enfants allaités dont la mère avait commencé à utiliser le produit six semaines après l'accouchement.

En quoi MIRENA modifiera-t-il mes menstruations ?

MIRENA modifiera votre cycle menstruel. Il se pourrait que vous ayez fréquemment 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.

En général, on observe chaque mois une réduction graduelle du nombre de jours de saignements et de l'écoulement menstruel. Certaines utilisatrices de MIRENA finissent par ne plus être du tout menstruées.

Une fois le dispositif retiré, les menstruations reviennent à la normale.

Que faire si je ne suis plus menstruée ?

Avec le temps, il se peut que vous finissiez par ne plus être menstruée à cause de l'effet de l'hormone sur l'endomètre. L'endomètre ne se gorge plus de sang chaque mois comme d'habitude, de sorte que l'écoulement menstruel est léger ou nul. L'absence de saignement ne signifie pas nécessairement que vous avez atteint la ménopause ni que vous êtes enceinte. Vos concentrations sanguines d'hormones restent normales.

Si, en revanche, vous êtes menstruée régulièrement et, soudainement, vous n'avez plus de saignement pendant six semaines ou plus, il est possible que vous soyez enceinte. Vous devez alors en parler à votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vous devez avertir votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment d'autres médicaments, des produits à base d'herbes médicinales ou des produits en vente libre.

Les médicaments qui agissent sur le foie, comme la primidone, les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine et la griséofulvine, peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. L'influence de ces médicaments sur l'efficacité de MIRENA n'a pas été étudiée, mais est probablement négligeable, étant donné que MIRENA libère une très petite quantité d'hormone, et ce, à l'intérieur de l'utérus.

L'armature en T de MIRENA contient du sulfate de baryum, ce qui la rend visible aux rayons X.

EMPLOI APPROPRIÉ DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

À quoi ressemble MIRENA ?



MIRENA consiste en une petite armature blanche en plastique mou et souple ayant la forme d'un T. Sa tige verticale et ses bras horizontaux mesurent environ 3 cm de longueur. La tige verticale est entourée d'un réservoir cylindrique étroit qui contient du lévonorgestrel. Deux fils délicats en plastique sont attachés à l'extrémité inférieure de la tige verticale. Ces fils servent à vérifier la présence du dispositif et à en faciliter le retrait.

Comment MIRENA est-il inséré ?

Avant d'insérer MIRENA, votre médecin devrait effectuer un examen, qui peut comprendre un test de Pap, un examen des seins et d'autres tests, par exemple des tests pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte et que vous n'avez pas d'infections, y compris de maladies transmissibles sexuellement, au besoin. Les infections doivent avoir été traitées avec succès avant l'insertion de MIRENA.

Votre médecin fera également un examen pelvien afin de déterminer la position et la taille de votre utérus. Il insérera ensuite dans votre utérus un petit tube souple en plastique contenant MIRENA. Il se pourrait que la mise en place du dispositif intra-utérin entraîne un léger inconfort.

Une fois MIRENA dans la bonne position, le médecin retirera le tube en laissant le dispositif en place dans l'utérus. En dernier lieu, il coupera les fils à la longueur appropriée à l'extérieur de l'utérus.

Après l'insertion, vous ressentirez peut-être des douleurs qui ressemblent aux crampes menstruelles ; en général, ces douleurs disparaissent en quelques jours.

Chez la plupart des femmes, la mise en place du dispositif intra-utérin n'entraîne qu'un léger inconfort, mais elle peut être plus douloureuse chez certaines femmes. Si cet inconfort vous préoccupe, vous devriez discuter avec votre médecin au sujet de l'utilisation d'analgésiques ou d'un anesthésique local. Certaines femmes se sentent faibles après la pose du dispositif, mais cette sensation s'estompe après un court repos. Chez la patiente épileptique, la pose peut précipiter une crise convulsive.

Dans de très rares cas, le dispositif perce la paroi de l'utérus au moment de l'insertion et se retrouve alors en partie ou en totalité à l'extérieur de l'utérus. Le cas échéant, le dispositif intra-utérin doit être retiré.

Quand MIRENA doit-il être inséré ?

Le dispositif doit être inséré pendant les menstruations ou dans un délai de sept jours après le début de celles-ci. Lorsqu'un nouveau dispositif remplace un ancien, il n'est pas nécessaire de faire le changement pendant les menstruations.

Après un accouchement, il faut attendre six semaines avant d'insérer MIRENA.

Combien de temps la pose prend-elle ?

La pose du dispositif intra-utérin ne prend généralement que quelques minutes après l'examen pelvien.

En combien de temps MIRENA devient-il efficace ?

Vous serez protégée contre la grossesse dès la mise en place du dispositif. Il est toutefois préférable d'attendre 24 à 48 heures avant d'avoir des relations sexuelles.

À quelle fréquence dois-je faire vérifier MIRENA ?

Vous devez faire vérifier votre dispositif environ six semaines, puis un an après la pose. Par la suite, une vérification annuelle suffit jusqu'au moment du retrait. MIRENA peut rester en place pendant cinq ans avant d'être retiré.

Vous devez voir votre médecin si :

- vous ne sentez plus les fils ;
- vous sentez la partie inférieure du dispositif ;
- vous croyez être enceinte ;
- vous avez des douleurs abdominales persistantes, de la

- fièvre ou des pertes vaginales inhabituelles ;
- vous ou votre partenaire ressentez des douleurs pendant vos relations sexuelles ;
- vos menstruations changent soudainement, par exemple, si vous n'êtes plus du tout menstruée, puis avez des douleurs ou des saignements persistants, ou si vous avez des saignements abondants après avoir eu peu ou pas de saignements menstruels ;
- vous avez d'autres problèmes de santé, comme des migraines ou des maux de tête très intenses à répétition, des problèmes visuels soudains, une jaunisse (jaunissement du blanc des yeux ou de la peau), de l'hypertension ou tout autre symptôme figurant dans la liste du tableau intitulé « Effets indésirables graves » ;
- vous présentez un état ou une maladie énoncés sous la rubrique « Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament » et dans la section « Mises en garde et précautions ».

Comment puis-je savoir si MIRENA est bien en place ?

Après vos menstruations ou environ une fois par mois, vous devez vérifier la présence des fils. Votre médecin vous montrera comment faire. Ne tirez pas sur les fils, car vous pourriez provoquer une expulsion accidentelle du dispositif.

Si vous ne sentez plus les fils, consultez votre médecin et optez pour une autre méthode contraceptive dans l'intérim. Vous devez aussi consulter votre médecin si vous sentez la partie inférieure du dispositif.

Puis-je devenir enceinte pendant que j'utilise MIRENA ?

Bien que ce soit très rare, il est effectivement possible que vous deveniez enceinte pendant que vous portez MIRENA.

Si vous n'êtes pas menstruée comme d'habitude ou manifestez d'autres symptômes de la grossesse (ex. : nausées, fatigue, sensibilité mammaire), vous devez voir votre médecin afin de subir un examen et un test de grossesse.

Si vous devenez enceinte pendant que vous portez MIRENA, vous devez le faire enlever le plus tôt possible. Si MIRENA reste en place pendant la grossesse, le risque de fausse couche ou d'accouchement prématuré s'en trouve augmenté. On ne connaît pas bien l'effet du lévonorgestrel sur le fœtus, de sorte que l'on ne peut pas tout à fait écarter la possibilité d'un effet négatif. Peut-être devriez-vous envisager de mettre fin à votre grossesse. Votre médecin vous conseillera.

Que faire si je souhaite avoir un enfant ?

Si vous songez à avoir un enfant, demandez à votre médecin de retirer MIRENA. Votre fertilité reviendra à la normale très rapidement après le retrait du dispositif. Près de 90 % des femmes qui souhaitent devenir enceintes conçoivent dans les 24 mois qui suivent le retrait du dispositif.

MIRENA nuit-il aux relations sexuelles ?

Pendant une relation sexuelle, ni vous ni votre partenaire ne devriez sentir MIRENA. Si vous sentez MIRENA ou soupçonnez

que MIRENA est à l'origine de vos douleurs ou malaises, prenez rendez-vous avec votre médecin pour qu'il en vérifie la position et évitez les relations sexuelles dans l'intérim.

Peut-on utiliser des tampons avec Mirena ?

On recommande le port de serviettes hygiéniques. Si vous utilisez des tampons, vous devez les retirer délicatement pour éviter de tirer accidentellement sur les fils de retrait.

MIRENA peut-il être expulsé ?

L'expulsion est improbable, mais il est possible que MIRENA soit expulsé complètement ou en partie. Le cas échéant, vous ne serez plus protégée contre la grossesse.

Une augmentation inhabituelle de l'écoulement menstruel pourrait résulter de l'expulsion du dispositif. Vous pouvez vous assurer que MIRENA est en place en vérifiant la présence des fils comme le médecin vous l'a expliqué.

Si vous croyez que votre dispositif a été expulsé, utilisez une autre méthode contraceptive jusqu'à ce que vous voyiez votre médecin.

Retrait de MIRENA

Vous devez voir votre médecin si vous souhaitez faire retirer MIRENA. Le retrait est très facile, et vous pouvez faire enlever votre dispositif à n'importe quel moment ; vous devez toutefois savoir que vous pouvez devenir enceinte dès le retrait du dispositif si vous avez eu des relations sexuelles au cours de la semaine précédente.

Prévenez votre médecin si vous avez eu des relations sexuelles au cours de la semaine précédente.

MESURES À PRENDRE EN CAS D'EFFETS INDÉSIRABLES

Les kystes ovariens et les saignements menstruels irréguliers ou plus abondants sont les effets secondaires de MIRENA les plus fréquents pendant les premiers mois après la pose du dispositif, mais ils diminuent avec le temps. Le dispositif peut également occasionner les effets secondaires suivants : douleurs dans la partie inférieure de l'abdomen, maux de tête, acné ou autres problèmes cutanés, seins sensibles, maux de dos, dépression, malaises ou douleurs menstruelles.

Les effets indésirables suivants ne nécessitent généralement pas d'assistance médicale et disparaissent habituellement à mesure que l'organisme s'adapte à MIRENA :

Fréquents : Modification de l'écoulement menstruel (saignement fréquent, prolongé ou abondant, ou petites pertes de sang), nausées (envie de vomir), acné, douleurs aux seins ou gonflement des seins, et gain de poids.

Peu fréquents : Perte de cheveux ou croissance excessive de poils sur le corps, diminution du désir sexuel.
Si vous pensez que MIRENA ne vous convient pas ou qu'il vous cause des problèmes, dites-le à votre médecin.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : SYMPTÔMES ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme ou effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
		Seulement en cas d'effet grave	Dans tous les cas
Fréquents	Saignements vaginaux	✓	
	Symptômes d'infection vaginale tels que des démangeaisons, ou des pertes vaginales inhabituelles ou plus abondantes		✓
	Maux de tête	✓	
	Étourdissements		✓
	Douleur abdominale		✓
	Douleur pelvienne ou douleur au dos		✓
	Humeur dépressive ou nervosité		✓
	Éruption cutanée, urticaire, eczéma (lésions de la peau causant des démangeaisons)		✓
	Expulsion de MIRENA		✓

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : SYMPTÔMES ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme ou effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	
		Seulement en cas d'effet grave	Dans tous les cas
Peu fréquents	Douleur intense dans le bas de l'abdomen accompagnée ou non de saignements, signe possible de la perforation de l'utérus		✓
	Migraine		✓
	Sensation de plénitude ou de serrement dans l'abdomen	✓	
	Démangeaisons de la peau	✓	
	Douleur persistante dans le bas de l'abdomen, accompagnée de fièvre ou de pertes vaginales inhabituelles ou plus abondantes, signe possible d'infection pelvienne		✓
	Douleur persistante dans le bas de l'abdomen, accompagnée de nausées ou d'une sensibilité des seins, ou de saignements vaginaux, signe possible d'une grossesse à l'intérieur de l'utérus, d'une fausse couche ou d'une grossesse à l'extérieur de l'utérus.		✓

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous constatez un effet inattendu pendant que vous prenez MIRENA, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
PRÉSUMÉS

Pour vérifier l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves de traitements médicamenteux. Si vous croyez que vous faites une réaction grave et inattendue à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

par téléphone (sans frais) : (866) 234-2345
 par télécopieur (sans frais) : (866) 678-6789
 par courriel : cadmp@hc-sc.gc.ca

par courrier :
 Centre national des EI
 Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
 Direction des produits de santé commercialisés
 Pré Tunney, AL 0701C
 Ottawa (ON) K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.berlex.ca>

ou en communiquant avec :
 Berlex Canada inc. au 1 800 361-0240

Ce dépliant a été rédigé par Berlex Canada inc.

Dernière révision : 27 juin 2006