

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

6 février 2013

**MIRENA 52mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin  
B/1 dispositif (CIP : 339 292-8)**

Laboratoire BAYER SANTE

DCI	levonorgestrel
Code ATC (2011)	G02BA03 (dispositif intra-utérin en plastique avec progestatif)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« - Contraception intra-utérine. - Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables). »

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	21 juillet 1995 (procédure nationale) modifiée de 28 février 2002 (extension d'indication : ménorragies fonctionnelles)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I

Classement ATC	Année 2011	
	G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
	G02	Autres médicaments gynécologiques
	G02B	Contraceptifs à usage topique
	G02BA G02BA03	Contraceptifs intra-utérins Dispositif intra-utérin en plastique avec progestatif

## 02 CONTEXTE

---

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 19 avril 2006 (JO du 3 août 2007).

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

- « - Contraception intra-utérine.  
- Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables) ».

### 03.2 Rappel des précédentes évaluations

Avis du 22 octobre 1997 (inscription dans l'indication « contraception intra-utérine »)  
SMR important.

« MIRENA représente une amélioration du service médical rendu modeste, de niveau III, en termes d'efficacité et de tolérance par rapport aux dispositifs intra-utérins au cuivre. Cette tolérance est améliorée chez les femmes qui ne tolèrent pas les DIU, elle est au contraire moins bonne chez les femmes qui n'ont pas d'effets indésirables liés à l'utilisation d'un DIU. »

Avis du 7 février 2001 (réinscription dans l'indication contraception intra-utérine)

« Cette contraception présente un intérêt en termes de santé publique.  
Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est moyen.  
Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.  
Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.  
Le niveau de service médical rendu par MIRENA est important. »

Avis du 30 mars 2005 (inscription dans l'indication : « ménorragies fonctionnelles »)

« Les ménorragies fonctionnelles peuvent évoluer vers une dégradation marquée de la qualité de vie.

Le rapport efficacité / événements indésirables de cette spécialité est moyen.

MIRENA est un médicament de première intention, au même titre que les traitements hormonaux, particulièrement chez les femmes qui désirent une contraception et souffrent de ménorragies fonctionnelles.

Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

En termes de santé publique :

- bien que la prévalence des ménorragies fonctionnelles soit élevée, celles-ci sont généralement de faible gravité. Le fardeau de la maladie est donc faible.
- le besoin thérapeutique est couvert par les alternatives disponibles.
- en l'absence d'anémie par saignement, le repérage des patientes est discutable dans la mesure où le diagnostic est subjectif (estimation du volume des pertes sanguines),
- il n'y a pas d'effet démontré sur la morbidité à partir des résultats des études cliniques.

En conséquence, il n'est pas attendu pour la spécialité MIRENA d'impact de santé publique.

Le niveau de service médical rendu par MIRENA est important. »

« MIRENA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), par rapport à la prise en charge habituelle. MIRENA constitue une alternative, en particulier chez les patientes ayant des ménorragies fonctionnelles et souhaitant une contraception par stérilet. »

Avis du 28 février 2007 (réinscription)

« Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'A.M.M. ».

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec les indications, réalisées aux posologies recommandées, et référencées ci-dessous<sup>1, 2</sup>. Ces données d'efficacité ainsi que d'autres données publiées en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées<sup>3,4,5,6,7,8</sup> ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► En raison de signalements de perforations utérines, une étude de cohorte prospective (EURAS-IUD study) a été entreprise en 2007 afin de comparer le taux de perforations observé avec MIRENA à celui observé avec les autres stérilets au cuivre. Le rapport final de l'étude est attendu dans un délai non encore précisé.

Une 9<sup>ème</sup> analyse intermédiaire des données (rapport daté du 16 janvier 2013) a été effectuée sur les données arrêtées au 30 septembre 2012<sup>9</sup> : le recrutement des patientes a été terminé en avril 2012 : 43 041 utilisatrices de MIRENA et 18 339 utilisatrices d'un stérilet au cuivre ont été incluses. L'âge moyen était 37,4 ans pour les utilisatrices de MIRENA et 33,3 ans pour les utilisatrices d'un stérilet au cuivre. Leur IMC moyen était 25,3 kg/m<sup>2</sup> et 24,9 kg/m<sup>2</sup> et la proportion de fumeuses de 23,3% et 24,2%, respectivement.

Au total, 58 perforations ont été signalées, 43 avec MIRENA et 15 avec les stérilets au cuivre, correspondant à des taux de perforations pour 1000 insertions de 1,00 [0,72 ; 1,35] pour MIRENA et 0,82 [0,46 ; 1,35] pour les stérilets au cuivre.

Chez les femmes allaitant au moment de l'insertion, le taux de perforations pour 1000 insertions était de 4,3 [2,5 ; 6,9] pour MIRENA et 3,4 [1,5 ; 6,4] pour les stérilets au cuivre.

Chez les femmes n'allaitant pas au moment de l'insertion, le taux de perforations pour 1000 insertions était de 0,7 [0,4 ; 1,0] pour MIRENA et 0,4 [0,1 ; 0,8] pour les stérilets au cuivre.

Le hazard ratio global pour les perforations avec MIRENA par rapport aux stérilets au cuivre était de 1,13 [0,63 ; 2,04] ; après ajustement sur l'allaitement il était de 1,38 [0,76 ; 2,49].

<sup>1</sup> Shaamash A. *et al.* A comparative study of the levonorgestrel-releasing intrauterine system Mirena® versus the copper T380A intrauterine device during lactation: breast-feeding performance, infant growth and infant development. *Contraception* 2005; 72: 346-351

<sup>2</sup> Gemzell-Danielsson K. *et al.* Bleeding pattern and safety of consecutive use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) – a multicentre prospective study. *Human Reproduction*. 2010; 2: 354-9

<sup>3</sup> Kaunitz A. *et al.* Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding. *Obstetrics & Gynecology*. 2010 ; 3 : 625-632

<sup>4</sup> Middleton L. *et al.* Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. *BMJ* 2010;341:c3929 doi:10.1136/bmj.c3929

<sup>5</sup> Roberts T. *et al.* Hysterectomy, endometrial ablation, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for treatment of heavy menstrual bleeding : cost effectiveness analysis. *BMJ* 2010;342:d2202 doi:10.1136/bmj.d2202.

<sup>6</sup> French R, Sorhaindo AM, Van Vliet HAAM, Mansour DD, Robinson AA, Logan S, Helmerhorst FM, Guillebaud J, Cowan FM. Progestogen-releasing intrauterine systems versus other forms of reversible contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3.

<sup>7</sup> Lidegaard O., Nielsen L.H., Wessel Skovlund C., Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990 doi: 10.1136/bmj.e2990 (Published 10 May 2012)

<sup>8</sup> Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst F.M., Rosendaal F.R. The Risk of Deep Venous Thrombosis Associated With Injectable Depot-Medroxyprogesterone Acetate Contraceptives or a Levonorgestrel Intrauterine Device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:2297-2300

<sup>9</sup> European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices (EURAS-IUD). 9<sup>th</sup> Study Update based on study status on September 30<sup>th</sup> 2012. Version of January 16<sup>th</sup>, 2013

Les résultats de l'analyse intermédiaire ont concerné également :

- Les grossesses non désirées : 69 grossesses ont été signalées dont 13 avec MIRENA correspondant à un indice de Pearl de 0,03 [0,02 ; 0,06] et 56 avec les stérilets au cuivre, correspondant à un indice de Pearl de 0,39 [0,29 ; 0,50]. Le risque relatif de grossesse ectopique avec MIRENA comparé aux stérilets au cuivre était de 0,19 [0,05 ; 0,62],
- Les événements thromboemboliques veineux : 7 ont été signalés avec MIRENA, correspondant à un taux d'incidence de 1,8 [0,7 ; 3,7] pour 10 000 années femmes et 4 avec les stérilets au cuivre correspondant à un taux d'incidence de 2,7 [0,7 ; 7,0] pour 10 000 années femmes,
- Les accidents vasculaires cérébraux : 6 ont été signalés avec MIRENA (dont 2 ischémiques, 2 hémorragiques et 2 dissections de l'artère vertébrale), correspondant à un taux d'incidence de 1,6 [0,6 ; 3,4] pour 10 000 années femmes et 1 (hémorragique) avec les stérilets au cuivre correspondant à un taux d'incidence de 0,7 [0,0 ; 3,8] pour 10 000 années femmes
- Les infarctus du myocarde : 1 a été signalé dans chaque groupe, correspondant pour MIRENA à un taux d'incidence de 0,3 [0,0 ; 1,4] pour 10 000 années femmes et pour les stérilets au cuivre à un taux d'incidence de 0,7 [0,0 ; 3,8] pour 10 000 années femmes.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf annexe). Elles ont concerné les sections suivantes :

Posologie et mode d'administration,  
Contre-indications,  
Mises en garde spéciales et précautions d'emploi,  
Grossesse et allaitement,  
Effets indésirables,  
Propriétés pharmacodynamiques,  
Propriétés pharmacocinétiques,  
Données de sécurité préclinique.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2012), MIRENA a fait l'objet de 374 000 prescriptions. Cette spécialité a été principalement prescrite dans la prise en charge de la contraception (77%).

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la contraception et la prise en charge des ménorragies ont été prises en compte<sup>10,11,12</sup>.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 28 février 2007, la place de MIRENA dans la stratégie thérapeutique a été précisée (moyen contraceptif de deuxième intention, après les stérilets au cuivre).

<sup>10</sup> NICE clinical guideline 44. Heavy menstrual bleeding. 2007

<sup>11</sup> Graesslin *et al* - Recommandation pour la pratique clinique – CNGOF – Prise en charge des ménométrorragies – Hémorragies utérines fonctionnelles ou ménorragies idiopathiques. Traitement médical : modalités, efficacité, complications. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. 2008 : 37 : S384-S397.

<sup>12</sup> Marret *et al* – Clinical practice guidelines on menorrhagia : management of abnormal uterine bleeding before menopause – CNGOF – European Journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology. 2010; 152: 133-7

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 05.1 Service Médical Rendu :

#### 5.1.1 Contraception intra-utérine

- ▶ L'accès à une contraception adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est un objectif de santé publique.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre préventif des grossesses non désirées,
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est moyen,
- ▶ Il existe des alternatives contraceptives médicamenteuses et non médicamenteuses,
- ▶ Cette spécialité est un moyen contraceptif de deuxième intention, après les stérilets au cuivre,
- ▶ Il n'est pas attendu pour la spécialité MIRENA d'intérêt de santé publique, compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MIRENA reste important dans l'indication « contraception intra-utérine ».**

#### 5.1.2 Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).

- ▶ Les ménorragies fonctionnelles peuvent évoluer vers une dégradation marquée de la qualité de vie,
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est moyen,
- ▶ MIRENA est un médicament de première intention, au même titre que les traitements hormonaux, particulièrement chez les femmes qui désirent une contraception et souffrent de ménorragies fonctionnelles,
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses,
- ▶ Intérêt de santé publique :
  - bien que la prévalence des ménorragies fonctionnelles soit élevée, celles-ci sont généralement de faible gravité. Le fardeau de la maladie est donc faible,
  - le besoin thérapeutique est couvert par les alternatives disponibles,
  - en l'absence d'anémie par saignement, le repérage des patientes est discutable dans la mesure où le diagnostic est subjectif (estimation du volume des pertes sanguines),
  - il n'y a pas d'effet démontré sur la morbidité à partir des résultats des études cliniques.

En conséquence, il n'est pas attendu pour la spécialité MIRENA d'impact de santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MIRENA reste important dans l'indication « Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables) ».**

## 05.2 Amélioration du service médical rendu

### 5.2.1 Contraception intra-utérine

MIRENA présente une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), en termes de tolérance par rapport aux dispositifs intra-utérins au cuivre. Cette tolérance est améliorée chez les femmes présentant des ménorragies avec les dispositifs intra-utérins au cuivre.

### 5.2.2 Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).

MIRENA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante), dans la prise en charge des ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).

## 05.3 Recommandations de la Commission :

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

#### ► Demandes de données

La Commission souhaite être informée des résultats des analyses intermédiaires ultérieures de l'étude EURAS et de son rapport final dès celui-ci obtenu.

#### ► Taux de remboursement proposé : 65 %

#### ► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## ANNEXE

	Version du 28 octobre 2002	Version du 15 mars 2012
1. Dénomination du Médicament	MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin	MIRENA 52 mg (20 microgrammes/24 heures), dispositif intra-utérin
2. Composition qualitative et quantitative	Lévonorgestrel.....52,00 mg	Lévonorgestrel.....52,00 mg
3. Forme Pharmaceutique	Dispositif intra-utérin	Dispositif intra-utérin
4.1 Indications thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraception intra-utérine.</li> <li>- Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contraception intra-utérine.</li> <li>- Ménorragies fonctionnelles (après recherche et élimination de causes organiques décelables).</li> </ul>
4.2 Posologie et mode d'administration	<p>MIRENA doit être inséré dans la cavité utérine où il reste efficace pendant 5 ans.</p> <p>Mode d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La pose du DIU est plus facile pendant les règles. MIRENA doit être mis en place au cours des 7 jours qui suivent le début des règles. Il peut être remplacé par un nouveau dispositif à n'importe quelle période du cycle.</li> <li>- <del>La mise en place peut s'effectuer également aussitôt après les trois mois qui suivent un avortement par curetage.</del></li> <li>- Au cours du post-partum, le dispositif ne peut être mis en place que 6 semaines après l'accouchement.</li> </ul>	<p>MIRENA doit être inséré dans la cavité utérine où il reste efficace pendant 5 ans.</p> <p>Mode d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La pose du DIU est plus facile pendant les règles. MIRENA doit être mis en place au cours des 7 jours qui suivent le début des règles. Il peut être remplacé par un nouveau dispositif à n'importe quelle période du cycle.</li> <li>- La mise en place peut s'effectuer également aussitôt après un avortement du premier trimestre.</li> <li>- Au cours du post-partum, le dispositif ne peut être mis en place qu'après involution complète de l'utérus et au plus tôt 6 semaines après l'accouchement. Si l'involution est significativement retardée, il convient d'attendre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement.</li> <li>- L'étui de MIRENA contient une carte destinée à la patiente. Le médecin pourra y inscrire le numéro de lot de MIRENA, la date d'insertion, le nom du médecin, la date de changement/retrait prévisible, ainsi que la date de la</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le retrait du dispositif se fera après 5 ans d'utilisation au maximum. <del>Il doit être retiré pendant les règles, s'il persiste un cycle menstruel.</del> Le retrait du dispositif s'effectue en tirant doucement sur les fils à l'aide d'une pince.</li> <li>- Si la patiente souhaite continuer à utiliser cette méthode, un nouveau DIU peut être inséré lors de la même consultation.</li> </ul>	<p><b>prochaine visite de suivi.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le retrait du dispositif se fera après 5 ans d'utilisation au maximum. Le retrait du dispositif s'effectue en tirant doucement sur les fils à l'aide d'une pince. Si la patiente souhaite continuer à utiliser cette méthode, un nouveau DIU peut être inséré lors de la même consultation.</li> <li>- <b>Le DIU doit être retiré pendant les 7 premiers jours des règles, s'il persiste un cycle menstruel. Si le DIU est retiré en milieu de cycle, et que la femme a eu un rapport sexuel dans la semaine qui précède, la sécurité contraceptive n'est assurée que si un nouveau DIU est inséré immédiatement après le retrait. Si la femme souhaite changer de méthode contraceptive, il faudra utiliser une contraception mécanique pendant au moins 7 jours avant la date prévue du retrait et la poursuivre jusqu'à ce que la nouvelle contraception soit efficace.</b></li> <li>- <b>Après le retrait de Mirena, il convient de s'assurer que le DIU est intact. 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 à la vue du médecin. 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.</b></li> </ul>
4.3 Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>- grossesse suspectée ou avérée ;</li> <li>- <del>infection pelvienne, même basse, en cours ou récente (pelvipéritonite, endométrite, salpingite, cervicite, vaginite) ;</del></li> <li>- <del>salpingite récidivante</del></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- grossesse suspectée ou avérée ;</li> <li>- infection pelvienne, en cours, récente ou récidivante (pelvipéritonite, endométrite, salpingite) ;</li> <li>- infection génitale basse (cervicite, vaginite) ;</li> <li>- <b>endométrite du post partum ;</b></li> <li>- <b>dysplasie cervicale ;</b></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédent d'avortement septique au cours des 3 derniers mois ;</li> <li><del>- déficit immunitaire avéré (patiente immunodéprimée et traitement immunosuppresseur.</del></li> <li>- hémorragie génitale anormale sans diagnostic ;</li> <li>- anomalies congénitales ou acquises de l'utérus;</li> <li>- affection maligne du col ou du corps utérin ;</li> <li>- affections hépatiques aiguës ou tumeur hépatique ;</li> <li>- hypersensibilité à l'un des composants du dispositif ;</li> </ul> <p><del>Contre-indication relative :</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Thrombophlébite évolutive ou thrombo-embolie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédent d'avortement septique au cours des 3 derniers mois ;</li> <li>- état médical associé à une sensibilité accrue aux infections ;</li> <li>- hémorragie génitale anormale sans diagnostic ;</li> <li>- anomalies congénitales ou acquises de l'utérus y compris les fibromes s'ils déforment la cavité utérine;</li> <li>- affection maligne du col ou du corps utérin ;</li> <li>- tumeur hormono-dépendante ;</li> <li>- affections hépatiques aiguës ou tumeur hépatique ;</li> <li>- hypersensibilité à l'un des composants du dispositif ;</li> <li>- thrombophlébite évolutive ou embolie pulmonaire évolutive.</li> </ul>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p><del>Avant toute mise en place de MIRENA, un examen gynécologique doit être pratiqué afin d'exclure les contre-indications (voir rubrique 4.3 Contre-indications).</del></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MIRENA doit être utilisé avec précaution et uniquement après avis d'un médecin spécialisé. La patiente sera informée des alternatives médicales et chirurgicales du traitement des ménorragies : destruction de l'endomètre par laser, résection endométriale ou hystérectomie.</li> <li>- Avant la mise en place du dispositif, un examen gynécologique, une exploration diagnostique des ménorragies doivent être envisagés afin d'éliminer toute cause organique non décelée auparavant.</li> <li>- MIRENA n'est pas une méthode contraceptive de première intention des jeunes femmes nullipares</li> </ul>	<p>MIRENA est conditionné stérilement et le sachet stérile ne doit pas avoir été ouvert ou endommagé avant la pose. Il est impératif que la pose soit réalisée par un médecin familiarisé avec la technique d'insertion de MIRENA. La pose doit être réalisée dans des conditions d'asepsie. Se reporter à la notice de pose présente dans l'emballage et respecter strictement les recommandations d'insertion.</p> <p>L'indication de MIRENA devra être discutée, éventuellement après consultation spécialisée, dans les circonstances suivantes : migraine, hypertension artérielle, antécédent de pathologie artérielle sévère (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde).</p>

	<p>- Le retrait du DIU (dispositif intra-utérin) devra être envisagé en cas de survenue ou récurrence :</p> <p><del>*de migraine d'apparition brutale ou d'intensité inhabituelle, migraine ophtalmique avec perte de vision asymétrique, ou autre symptôme évoquant une ischémie cérébrale transitoire</del></p> <p>* de céphalée exceptionnellement sévère,  *d'ictère,  *d'augmentation importante de la pression artérielle,  *de suspicion ou de diagnostic d'une tumeur hormono-dépendante, y compris cancer du sein,  *de pathologie artérielle sévère telle qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde,  *d'une infection génitale haute.</p> <p>- Des études épidémiologiques récentes ont montré qu'il pouvait exister une augmentation peu importante, statistiquement non significative du risque thromboembolique veineux chez des utilisatrices de progestatifs à faible dose</p> <p>- MIRENA <del>doit être utilisé avec précaution</del> chez les femmes présentant une cardiopathie congénitale ou une valvulopathie cardiaque et de ce fait exposées à une endocardite infectieuse.</p> <p>- L'effet contraceptif du dispositif est principalement dû à son effet local et la plupart des utilisatrices de MIRENA conservent des cycles ovulatoires. L'atréxie du follicule est quelque fois retardée et la folliculogénèse peut se poursuivre.</p> <p>Des follicules <del>augmentés</del> de taille sont observés chez environ 12 % des utilisatrices.</p> <p>Ces follicules ne peuvent être distingués cliniquement des kystes ovariens. La plupart de ces follicules sont</p>	<p>Le retrait du DIU (dispositif intra-utérin) devra être envisagé :</p> <p>- en cas de survenue ou <b>aggravation</b> de migraine, migraine ophtalmique avec perte de vision asymétrique, ou autre symptôme évoquant une ischémie cérébrale transitoire.</p> <p>- en cas de survenue ou de récurrence :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de céphalée exceptionnellement sévère,</li> <li>• d'ictère,</li> <li>• d'augmentation importante de la pression artérielle,</li> <li>• de suspicion ou de diagnostic d'une tumeur hormono-dépendante, y compris cancer du sein,</li> <li>• de pathologie artérielle sévère telle qu'un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde,</li> <li>• d'une infection génitale haute.</li> </ul> <p>- Des études épidémiologiques récentes ont montré qu'il pouvait exister une augmentation peu importante, statistiquement non significative du risque thromboembolique veineux chez des utilisatrices de progestatifs à faible dose.</p> <p>MIRENA <b>n'est pas recommandé</b> chez les femmes présentant une cardiopathie congénitale ou une valvulopathie cardiaque et de ce fait exposées à une endocardite infectieuse.</p> <p>Des saignements irréguliers peuvent masquer certains symptômes et signes de polypes ou de cancer endométrial.</p> <p>- MIRENA n'est pas une méthode contraceptive de première intention des jeunes femmes nullipares.</p> <p><b>Dans l'indication ménorragies :</b></p> <p>- Un bilan initial sera pratiqué afin de diagnostiquer une éventuelle anémie ferriprive associée. Un apport en fer</p>
--	--	---

	<p>asymptomatiques mais certains peuvent s'accompagner de douleurs pelviennes ou de dyspareunie. Dans la majorité des cas, ils disparaissent spontanément au bout de 2 ou 3 mois. Dans le cas contraire, une surveillance échographique continue ainsi que d'autres mesures thérapeutiques ou diagnostiques sont recommandées. Une intervention chirurgicale est rarement nécessaire.</p> <p>- <del>Le lévonorgestrel peut à faible dose affecter la tolérance au glucose ; en conséquence, il conviendra de surveiller la glycémie des patientes diabétiques.</del></p> <p>- Des saignements irréguliers peuvent masquer certains symptômes et signes de polypes ou de cancer endométrial.</p> <p>- Avant l'insertion du dispositif, la patiente doit être informée de l'efficacité, des risques et des effets indésirables du dispositif. Un examen gynécologique complet comportant au minimum un examen pelvien et, un examen des seins doit être réalisé. Toute éventualité de grossesse ou de MST (maladie sexuellement transmissible) doit être éliminée. Un suivi régulier de la patiente sera instauré : 4 à 12 semaines après l'insertion puis une fois par an, voire plus souvent si nécessaire.</p> <p>- L'insertion et le retrait peuvent provoquer des douleurs et des saignements. Une syncope (réaction</p>	<p>peut s'avérer nécessaire afin de compenser cette anémie</p> <p>- Avant la mise en place de MIRENA, un examen gynécologique, une exploration diagnostique des ménorragies doivent être envisagés afin d'éliminer toute cause organique non décelée auparavant <b>qui pourrait être masquée par les saignements irréguliers survenant durant les premiers mois.</b></p> <p>- La patiente sera informée des alternatives médicales et chirurgicales du traitement des ménorragies : <b>traitement progestatif</b>, destruction de l'endomètre par laser, résection endométriale ou hystérectomie.</p> <p><b>Examen médical / consultation :</b></p> <p>Avant l'insertion du dispositif, la patiente doit être informée de l'efficacité, des risques et des effets indésirables du dispositif. Un examen gynécologique complet comportant au minimum un examen pelvien, un examen des seins <b>et un frottis cervical doit être réalisé.</b> Toute éventualité de grossesse ou <b>d'IST (infection sexuellement transmissible)</b> doit être éliminée et les infections génitales devront être <b>correctement traitées.</b></p> <p><b>La position de l'utérus et la taille de la cavité utérine devront être déterminées. Le positionnement fundique de MIRENA est particulièrement important afin d'assurer une exposition uniforme de l'endomètre au progestatif, afin d'éviter l'expulsion du DIU et d'assurer son efficacité maximale. De ce fait les instructions de pose devront être suivies soigneusement.</b></p> <p>L'insertion et le retrait peuvent provoquer des douleurs et des saignements ; une syncope (réaction vasovagale) ou</p>
--	---	--

	<p>vasovagale) ou une crise convulsive chez les épileptiques ont été observées.</p> <p><del>– Si le DIU est retiré en milieu de cycle, et que la femme a eu un rapport sexuel au cours de la semaine précédente, il y a un risque de grossesse, à moins d’insérer un nouveau DIU immédiatement après le retrait.</del></p> <p><del>– Le DIU peut perforer ou pénétrer le myomètre. Cet incident est rare et survient généralement lors de l’insertion. Dans ce cas il faut retirer le DIU.</del></p> <p><del>– Lorsque le dispositif est utilisé pour traiter des ménorragies fonctionnelles, un bilan initial sera pratiqué afin de diagnostiquer une éventuelle anémie ferriprive associée. Un apport en fer peut s’avérer nécessaire afin de compenser cette anémie.</del></p> <p>- Une oligoménorrhée ou une aménorrhée peuvent apparaître. Si une aménorrhée survient, l’éventualité d’une grossesse doit être envisagée. Devant la persistance d’une aménorrhée, la répétition du test de grossesse n’est justifiée que si d’autres signes de grossesse sont présents.</p>	<p>une crise convulsive chez les épileptiques ont été observées.</p> <p>Un suivi régulier de la patiente sera instauré : 4 à 12 semaines après l’insertion, puis une fois par an, voire plus souvent si nécessaire.</p> <p><b>MIRENA ne doit pas être utilisé en tant que contraception post coïtale.</b></p> <p><b>Si des saignements irréguliers surviennent lors d’un traitement prolongé, des mesures diagnostiques appropriées doivent être prises.</b></p> <p><b>Mirena ayant un effet sur le volume des règles, une augmentation du flux menstruel peut être le signe d’une expulsion</b></p> <p><b><u>Oligo/aménorrhée :</u></b></p> <p>Une oligoménorrhée ou une aménorrhée peuvent apparaître. <b>Si les règles ne surviennent pas dans les 6 semaines suivant les règles précédentes, l’éventualité d’une grossesse doit être envisagée et écartée.</b> Devant la persistance d’une aménorrhée, la répétition du test de grossesse n’est justifiée que si d’autres signes de grossesse sont présents.</p> <p><b><u>Infections pelviennes :</u></b></p> <p><b>Un des facteurs de risques connu d’infection pelvienne est la multiplicité des partenaires sexuels. L’infection pelvienne peut avoir des conséquences graves qui peuvent retentir sur la fertilité et augmenter le risque de grossesses ectopiques.</b></p> <p><b>Le DIU MIRENA doit être retiré, si la femme présente une</b></p>
--	--	--

	<p>-</p> <p>L'expulsion partielle ou complète de tout DIU peut se manifester par des saignements ou des douleurs. Elle peut toutefois aussi passer totalement inaperçue de la patiente. En cas d'expulsion partielle, l'efficacité du dispositif peut être diminuée. Un dispositif déplacé doit être retiré et remplacé par un nouveau</p>	<p>endométrite ou une infection pelvienne évolutive ou récidivante.</p> <p><u>Expulsions :</u></p> <p>L'expulsion partielle ou complète du Dispositif intra-utérin peut se manifester par des saignements ou des douleurs. Elle peut aussi toutefois passer totalement inaperçue et conduire à une perte de l'effet contraceptif. En cas d'expulsion partielle, l'efficacité du dispositif peut être diminuée.</p> <p>Un dispositif déplacé doit être retiré et remplacé lors de la même consultation.</p> <p><u>Perforations :</u></p> <p>Le DIU peut perforer ou pénétrer le myomètre. Cet incident est rare. Il survient généralement lors de l'insertion.</p> <p>Si la pose a été difficile ou particulièrement douloureuse, ou que des douleurs persistent après 30 minutes de repos ou que des douleurs apparaissent à distance de la pose, il faudra s'assurer du bon positionnement de MIRENA dans la cavité utérine (par échographie notamment). En cas de perforation, le DIU doit être retiré.</p> <p>En cas d'insertion en <i>post partum</i>, chez des femmes qui allaitent et chez des femmes ayant un utérus rétroversé fixé, le risque de perforation peut être augmenté.</p> <p>Une perforation utérine peut être diagnostiquée lors de la mise en évidence d'une grossesse ou lors d'un accouchement.</p> <p><u>Grossesses ectopiques :</u></p>
--	--	---

	<p>- Les patientes ayant des antécédents de grossesse extra-utérine, de chirurgie tubaire ou d'infection pelvienne, ont un risque plus élevé de GEU (grossesse extra-utérine).</p> <p>Il faut envisager l'éventualité d'une GEU, en présence d'une douleur abdominale basse et plus particulièrement lorsqu'elle est associée à l'absence de règles, ou en cas de métrorragie chez une patiente aménorrhéique</p> <p>- Si les fils de retrait ne sont pas visibles au niveau du col pendant les examens de suivi, une grossesse doit être éliminée. Cependant, il est possible que les fils soient seulement remontés dans l'utérus ou le canal cervical ; ils peuvent réapparaître lors des règles suivantes. On peut recourir à l'échographie pour préciser la position exacte du dispositif</p>	<p>Les patientes ayant des antécédents de grossesse extra-utérine, de chirurgie tubaire ou d'infection pelvienne, ont un risque plus élevé de GEU (grossesse extra-utérine).</p> <p>Il faut envisager l'éventualité d'une GEU, en présence d'une douleur abdominale basse et plus particulièrement lorsqu'elle est associée à l'absence de règles, ou en cas de métrorragie chez une patiente aménorrhéique.</p> <p><b>Le taux de grossesses extra-utérines chez les utilisatrices de MIRENA est d'environ 0,1 pour 100 années-femmes.</b></p> <p><b>Le risque absolu de grossesse ectopique chez les utilisatrices de MIRENA est faible. Cependant si une femme développe une grossesse avec le MIRENA in situ, le risque relatif de survenue d'une grossesse ectopique est augmenté.</b></p> <p><b>Absence de fils :</b></p> <p>Si les fils de retrait ne sont pas visibles au niveau du col pendant les examens de suivi, une grossesse doit être <b>exclue</b>. Cependant, il est possible que les fils soient seulement remontés dans l'utérus ou le canal cervical ; ils peuvent réapparaître lors des règles suivantes. <b>S'ils n'ont pas été trouvés, le DIU peut avoir été expulsé.</b> On peut recourir à l'échographie pour préciser la position exacte du dispositif. <b>En cas d'échec de l'échographie ou en cas d'impossibilité d'y recourir, MIRENA peut être localisé grâce aux rayons X. Dans le cas où MIRENA devrait être retiré il peut être ôté à l'aide d'une pince fine. Une dilatation du canal cervical peut être nécessaire.</b></p> <p><b>Atrésie folliculaire :</b></p>
--	--	---

		<p>L'effet contraceptif du dispositif est principalement dû à son effet local et la plupart des utilisatrices de MIRENA conservent des cycles ovulatoires. L'atréisie du follicule est quelquefois retardée et la folliculogénèse peut se poursuivre. Des follicules de <b>grande taille</b> sont observés chez environ 12 % des utilisatrices.</p> <p>Ces follicules ne peuvent être distingués cliniquement des kystes ovariens. La plupart de ces follicules sont asymptomatiques mais certains peuvent s'accompagner de douleurs pelviennes ou de dyspareunie. Dans la majorité des cas, ils disparaissent spontanément au bout de 2 ou 3 mois. Dans le cas contraire, une surveillance échographique continue ainsi que d'autres mesures thérapeutiques ou diagnostiques sont recommandées. Une intervention chirurgicale est rarement nécessaire.</p>
<p>4.6 Grossesse et allaitement</p>	<p>Grossesse :</p> <p><u>Risque lié au DIU :</u> En cas de grossesse sous MIRENA et comme pour tout DIU, une grossesse extra utérine doit être exclue.</p> <p>En cas de grossesse intra utérine, le retrait du DIU est conseillé s'il est réalisable. Ce retrait peut parfois provoquer une fausse couche. Le maintien du dispositif intra-utérin pendant la grossesse ne justifie pas son interruption.</p> <p>Le maintien du dispositif intra-utérin peut augmenter le risque de complications obstétricales (infection, fausse couche, rupture prématurée des membranes, accouchement prématuré).</p>	<p><u>Grossesse :</u></p> <p><u>Risque lié au DIU :</u></p> <p>En cas de grossesse sous MIRENA et comme pour tout DIU, une grossesse extra utérine doit être exclue.</p> <p>En cas de grossesse intra utérine, le retrait du DIU est conseillé s'il est réalisable. Ce retrait peut provoquer une fausse couche. Le maintien du dispositif intra-utérin au cours de la grossesse ne justifie pas une interruption de celle-ci.</p> <p>Le maintien du dispositif intra-utérin peut augmenter le risque de complications obstétricales (infection, fausse couche, rupture prématurée des membranes, accouchement prématuré).</p>



	<p>Si le DIU n'a pas été retiré, le déroulement de la grossesse doit faire l'objet d'une surveillance attentive.</p> <p><u>Risque lié au lévonorgestrel:</u> Des risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), ont été décrits avec <del>d'anciens progestatifs très androgénomimétiques et à une dose totale supérieure à 500 mg reçue au-delà de 8 semaines d'aménorrhée (SA).</del> <del>Ces risques n'ont pas lieu d'être extrapolés au lévonorgestrel nettement moins androgénomimétiques et utilisé en faible quantité dans cette spécialité.</del></p> <p>Allaitement : <del>L'utilisation de ce DIU est possible en cas d'allaitement</del></p>	<p>Si le DIU n'a pas été retiré, le déroulement de la grossesse doit faire l'objet d'une surveillance attentive.</p> <p><u>Risque lié au lévonorgestrel:</u> Des risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), ont été décrits avec <b>des progestatifs.</b> <b>En raison de l'administration intra-utérine et de l'exposition locale au lévonorgestrel, le risque possible d'un effet virilisant du fœtus féminin doit être pris en considération. Deux cas de fusion des grandes lèvres ont été observés chez des enfants pour lesquels MIRENA a été posé après le début de la grossesse, sans qu'aucun lien de causalité n'ait pu être établi.</b></p> <p><u>Allaitement :</u> <b>Une dose très faible de lévonorgestrel (0,1%) passe dans le lait maternel. Aucun effet délétère sur la croissance et le développement du nourrisson n'a été rapporté après la pose de MIRENA 6 à 8 semaines après l'accouchement. Par conséquent, MIRENA peut être utilisé en cas d'allaitement.</b></p>
4.8 Effets indésirables	<p>Les effets indésirables sont plus fréquents au cours des premiers mois qui suivent la mise en place du DIU ; ces effets disparaissent ensuite au cours du temps.</p>	<p>Les effets indésirables sont plus fréquents au cours des premiers mois qui suivent la mise en place du DIU ; ces effets disparaissent ensuite au cours du temps.</p> <p><b>Aux effets indésirables déjà mentionnés dans la rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi », s'ajoutent les effets indésirables ci-dessous qui ont été rapportés chez des femmes utilisant MIRENA.</b></p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés</p>

	<p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont <del>des troubles menstruels</del>, à type de spotting, <del>de règles prolongées ou raccourcies</del>, de saignements irréguliers, oligoménorrhée, d'aménorrhée.</p> <p>La fréquence des saignements prolongés et des spottings diminue au cours des premiers mois de traitement.</p> <p><del>Les effets secondaires suivants ont été rapportés par ordre de fréquence décroissante : céphalées, douleurs abdominales basses, douleurs dorsales, troubles cutanés, leucorrhées, tension mammaire et autre symptomatologie mammaire bénigne, dépression, nausées et œdèmes.</del></p> <p><del>Des kystes fonctionnels ovariens ont été observés chez 12 à 31 % des femmes.</del></p> <p><del>Des cas d'expulsions partielles ou complètes du dispositif ont été rapportés.</del></p> <p><del>Une grossesse ectopique peut également survenir.</del></p> <p><del>Des infections pelviennes peuvent survenir mais leur incidence est faible.</del></p> <p><del>Une partie ou le dispositif tout entier peut perforer la paroi utérine.</del></p>	<p>(chez plus de 10 % des utilisatrices) sont des saignements génitaux à type de spottings, une oligoménorrhée, une aménorrhée, ou des kystes ovariens fonctionnels.</p> <p>La fréquence des saignements prolongés et des spottings diminue au cours des premiers mois de traitement.</p> <p>La fréquence des kystes ovariens fonctionnels dépend de la méthode de diagnostic utilisée. Dans les essais cliniques des follicules de grande taille ont été diagnostiqués chez 12% à 31 % des femmes. La plupart des follicules sont asymptomatiques et disparaissent dans les 3 mois.</p> <p>Des cas de cancer du sein ont été rapportés.</p> <p>Des cas de grossesse extra-utérine ont été rapportés peu fréquemment d'après les données de pharmacovigilance.</p> <p>Le tableau ci-dessous décrit les effets indésirables classés selon la classification système-organe MedDRA Version 9.1. Les fréquences sont basées sur les résultats des essais cliniques.</p> <p>Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé afin de décrire un certain type de réaction ainsi que ses synonymes et pathologies liées.</p>
--	---	---

		<i>Classification</i> Système- Organe	Fréquent ≥ 1 % à < 10 %	Peu fréquent ≥ 0,1 % à < 1 %	Rare ≥ 0,01 % à < 0,1%
		Affections psychiatrique s	Dépression Nervosité Baisse de la libido	Modificatio n de l'humeur	
		Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine	
		Affections gastro- intestinales	Douleurs abdominale s Nausées	Ballonnem ent abdominal	
		Affections de la peau et du tissu sous- cutané	Acné	Alopécie Hirsutisme Prurit Eczéma	Rash Urticaire
		Affections musculosquel ettiques et systémiques	Douleurs dorsales		
		Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs pelviennes Dysménorr hée Leucorrhée Vulvo- vaginite	Infection pelvienne Endométrio se Cervicite/ Modificatio n bénigne	Perforation utérine

			Tension mammaire Douleur mammaire Expulsion du DIU	du frottis	
		Troubles généraux et anomalies au site d'administrati on		Œdème	
		Investigations	Prise de poids		
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	<p>CONTRACEPTIFS HORMONAUX- PROGESTATIFS. Dispositif intra-utérin (G : Système combiné génito-urinaire et hormones sexuelles). Code ATC : G02BA03</p> <p>Le <del>levonorgestrel</del> est un progestatif utilisé sous diverses formes : en association dans les contraceptifs oraux combinés, seul dans les contraceptifs minidosés ainsi que dans les thérapies substitutives hormonales ou les implants. Le <del>levonorgestrel</del> peut également être administré directement dans la cavité utérine, à partir d'un DIU. Ceci entraîne la libération d'une faible quantité journalière de <del>levonorgestrel</del> directement dans l'organe-cible.</p> <p>Le mécanisme d'action de MIRENA est différent de</p>	<p>CONTRACEPTIFS HORMONAUX- PROGESTATIFS. Dispositif intra-utérin (G : Système combiné génito-urinaire et hormones sexuelles). Code ATC : G02BA03</p> <p>Le <del>lévonorgestrel</del> est un progestatif utilisé sous diverses formes : en association dans les contraceptifs oraux combinés, seul dans les contraceptifs minidosés ainsi que dans les thérapies substitutives hormonales ou les implants. Le <del>lévonorgestrel</del> peut également être administré directement dans la cavité utérine, à partir d'un DIU. Ceci entraîne la libération d'une faible quantité journalière de <del>lévonorgestrel</del> directement <del>au niveau de l'endomètre.</del></p> <p>Le mécanisme d'action de MIRENA est différent de celui</p>			

	<p>celui des DIU classiques au cuivre. Il repose principalement sur les modifications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- épaissement de la glaire cervicale prévenant le passage cervical des spermatozoïdes,</li> <li>- ovulation inhibée chez <del>quelques</del> femmes.</li> <li>- effet local du DIU sur l'endomètre et prévention de la prolifération de l'endomètre pouvant constituer un terrain hostile aux nombreux phénomènes qui interviennent dans le mécanisme de reproduction.</li> </ul> <p><del>Les études portant sur l'efficacité clinique ont été essentiellement conduites en comparant MIRENA à plusieurs DIU au cuivre. A l'heure actuelle, ces études correspondent à 10 000 années/femmes d'utilisation. Le taux global de grossesse la première année en utilisant la table de survie a été de 0 à 0,2% et le taux cumulé sur 5 ans de 0,5 à 1,1%. Le taux de grossesses extra-utérines a été de 0,02 pour 100 années/femmes. Ce taux est significativement inférieur à celui estimé chez les femmes sans contraception. Chez les femmes portant des DIU au cuivre, ce taux a été de 0,06 à 0,25 pour 100 années/femmes.</del></p> <p>MIRENA peut entraîner une diminution du volume des règles. Au bout de trois mois d'utilisation, les</p>	<p>des DIU classiques au cuivre. Il repose principalement sur les modifications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- épaissement de la glaire cervicale prévenant le passage cervical des spermatozoïdes,</li> <li>- effet local du DIU sur l'endomètre et prévention de la prolifération de l'endomètre pouvant constituer un terrain hostile aux nombreux phénomènes qui interviennent dans le mécanisme de reproduction.</li> </ul> <p>L'ovulation <b>peut être</b> inhibée chez <b>certaines</b> femmes.</p> <p><b>Le taux d'échec (indice de Pearl) est de 0,2 pour 100 années-femmes et le taux d'échec cumulatif est d'environ 0,7% à 5 ans. L'efficacité contraceptive de MIRENA a été étudiée dans des études cliniques majeures réalisées chez 3330 femmes. Le taux d'échec prend aussi en compte les grossesses par expulsions ou perforations non-décelées. Une efficacité contraceptive semblable a été observée dans une étude post-marketing incluant plus de 17000 femmes sous MIRENA (âge moyen : 40 ans). MIRENA ne nécessitant pas une prise journalière, les taux de grossesse en « utilisation habituelle » sont semblables à ceux observés dans les essais cliniques contrôlés (« utilisation parfaite »).</b></p> <p><b>L'utilisation de MIRENA n'altère pas le retour à la fertilité. Environ 80% des femmes qui désirent une grossesse sont enceintes dans les 12 mois qui suivent le retrait du DIU.</b></p> <p>MIRENA peut entraîner une diminution du volume des règles. Au bout de trois mois d'utilisation, les saignements</p>
--	---	---

	<p>saignements menstruels diminuent de 88 % chez les femmes ayant des ménorragies. La fréquence des dysménorrhées diminue également avec une fréquence identique à celle des contraceptifs oraux.</p>	<p>menstruels diminuent de 88 % chez les femmes ayant des ménorragies. Chez ces patientes, suite à la réduction des saignements, on note une augmentation du taux d'hémoglobine sanguine.</p> <p>La fréquence des dysménorrhées diminue également avec une fréquence identique à celle des contraceptifs oraux.</p>
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p>	<p><del>La pharmacocinétique du lévonorgestrel a été largement étudiée et rapportée dans la littérature. La biodisponibilité est de l'ordre de 90 %. La demi-vie estimée est de 14 à 20 heures ; certaines études ayant cependant montré une demi-vie variant entre 9 et 80 heures.</del></p> <p><del>Le lévonorgestrel est fortement lié aux protéines (essentiellement SHBG) et fortement métabolisé en de nombreux métabolites inactifs.</del></p> <p><del>La libération du lévonorgestrel à partir du DIU est d'environ 20µg/24 heures. Le lévonorgestrel est administré directement dans la cavité utérine, ce qui conduit à une dose journalière très faible ; l'hormone étant libérée directement dans l'organe cible. Compte tenu des faibles concentrations plasmatiques, les effets métaboliques de MIRENA sont faibles.</del></p>	<p><b>Absorption:</b></p> <p>MIRENA libère le lévonorgestrel localement au niveau de la cavité utérine. Le taux de libération in vivo a été estimé en moyenne à 20µg/24h pendant la première année suivant l'insertion du dispositif. Ce taux de libération diminue graduellement au cours du temps. Il est en moyenne de 10µg/24h à la cinquième année.</p> <p><b>Distribution:</b></p> <p>Au niveau plasmatique, le lévonorgestrel est fortement lié aux protéines circulantes, principalement la SHBG, mais aussi à l'albumine. La fraction libre circulante est d'environ 1 à 2%. Le volume de distribution est d'environ 106 l.</p> <p>Le lévonorgestrel est détectable dans le plasma une heure après l'insertion du dispositif MIRENA. Toutefois, le passage systémique est faible. La concentration plasmatique maximale est atteinte environ deux semaines suivant l'insertion. En raison de la baisse progressive du taux de libération du lévonorgestrel, la concentration plasmatique moyenne diminue de 206 pg/ml (25<sup>ème</sup> au 75<sup>ème</sup> percentiles: 151 à 264 pg/ml) à 6 mois, à 194 pg/ml (146 à 266 pg/ml) à 12 mois et à 131pg/ml (113 à 161 pg/ml) à 5 ans chez les femmes en âge de procréer et de</p>

		<p>poids supérieur à 55 kg.</p> <p><b>Elimination/Excrétion :</b>  La clairance plasmatique totale du lévonorgestrel est d'environ 1,0 ml/min/kg.  Le lévonorgestrel est excrété principalement sous forme de métabolites à part égale par voie rénale et fécale. Seules des traces de lévonorgestrel sont excrétées sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est estimée par voie orale à environ 43 heures.</p>
5.3 Données de sécurité préclinique	<del>Toute information concernant la tolérance du produit est contenue au sein des rubriques du RCP.</del>	<p>Les études précliniques de pharmacologie, toxicité par administration unique ou répétée, génotoxicité, cancérogénicité et de toxicité sur les fonctions de reproduction conduites avec le lévonorgestrel n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.</p> <p>Aucun signe d'embryotoxicité n'a été observé chez le lapin suite à l'administration intra-utérine de lévonorgestrel. L'évaluation de la sécurité des composants élastomères du réservoir d'hormones, du matériel en polyéthylène, et de la combinaison de substances élastomères et de lévonorgestrel n'a pas mis en évidence de bio-incompatibilités ou de potentiel génotoxique.</p>
6.3 Précautions particulières de conservation	<del>A conserver à une température inférieure à 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.</del>	Pas de précautions particulières de conservation.
7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	<p><del>SCHERING FRANCE</del>  <del>ZI de Roubaix Est</del>  <del>Rue de Toufflers – BP 69</del>  <del>59390 Lys-Lez-Lannoy – Cedex</del></p>	<p><del>BAYER SANTE</del>  <del>220 AVENUE DE LA RECHERCHE</del>  <del>59120 LOOS</del></p>