Meliane

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Meliane 0,075 / 0,020 mg, comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

21 comprimés enrobés blancs contenant des hormones :
Chaque comprimé enrobé contient 0,075 mg de gestodène et 0,020 mg d'éthinylestradiol.

Excipients à effet notoire: lactose 35 mg et saccharose 20 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception orale

La décision de prescrire Meliane doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Meliane en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

COMMENT PRENDRE MELIANE

Les contraceptifs oraux combinés possèdent un taux d'échec d'environ 1% par an lorsqu'ils sont pris correctement. Le taux d'échec peut augmenter si la femme oublie de prendre des comprimés ou ne les prend pas correctement.

Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette, tous les jours environ à la même heure, avec un peu de liquide si nécessaire. Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 21 jours consécutifs. Chaque plaquette suivante doit être commencée après un intervalle de 7 jours sans comprimés. Au cours de cette période survient habituellement une hémorragie de privation. Celle-ci débute habituellement le deuxième ou le troisième jour après le dernier comprimé et peut ne pas être terminée avant le début de la plaquette suivante.

COMMENT DEBUTER MELIANE

Pas de contraception hormonale antérieure (le mois précédent)
La prise de comprimés doit commencer le 1er jour du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le 1er jour de ses règles). Il est autorisé de débuter du deuxième jusqu'au cinquième jour, mais en plus, au cours du 1er cycle, une contraception de barrière est recommandée les 7 premiers jours de prise de comprimés.

Relais d'un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC)), anneau vaginal, patch transdermique
La femme doit débuter la prise de Meliane de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé contenant des hormones de son précédent COC mais, au plus tard, le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimés (ou l'intervalle de comprimés sans hormones) de son précédent COC. Dans le cas d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, la femme doit débuter la prise de Meliane de préférence le jour du retrait du dernier anneau ou du dernier patch d'un emballage pour un cycle mais, au plus tard, le jour où l'administration suivante était prévue.

Relais d'un contraceptif exclusivement progestatif (minipilule, injectable, implant) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif
La femme peut passer de la minipilule à Meliane à tout moment (d'un implant ou d'un DIU à Meliane le jour de son retrait, d'un injectable à Meliane au moment prévu pour l'injection suivante), mais dans tous ces cas, on doit lui conseiller d'utiliser en plus une contraception de barrière pendant les 7 premiers jours de prise de comprimés.

Après un avortement du premier trimestre
La femme peut débuter immédiatement. Dans ce cas, elle n'a pas besoin de prendre de mesure contraceptive supplémentaire.

Après un accouchement ou un avortement du 2ème trimestre
Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

Il faut prendre en considération le risque augmenté de thrombo-embolie dans le post-partum.
On conseille de débuter entre le 21ème et le 28ème jour après l'accouchement (pour les femmes qui n'allaitent pas) ou après l'avortement. Si une femme commence plus tard, on doit lui conseiller d'utiliser en plus une contraception de barrière les 7 premiers jours de prise de comprimés. S'il y a déjà eu des rapports sexuels, une grossesse éventuelle doit être exclue avant que la femme ne commence le COC ou bien il faut attendre les premières règles.

QUE FAIRE EN CAS D'OUBLI DE COMPRIMES

Si l'utilisatrice est **moins de 12 heures** en retard pour prendre un comprimé, la fiabilité contraceptive n'est pas diminuée. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés suivants au moment habituel.

Si elle est **plus de 12 heures** en retard pour prendre un comprimé, la fiabilité contraceptive peut être diminuée. En cas de comprimés oubliés il faut se conformer aux 2 principes de base suivants :

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.

2. Il est nécessaire de prendre des comprimés pendant 7 jours consécutifs pour obtenir une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Par conséquent, pour la pratique, les conseils suivants peuvent être donnés :

semaine 1
L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite elle continue à prendre les comprimés suivants au moment habituel. En outre, une méthode de barrière comme un préservatif doit être utilisée au cours des 7 jours suivants. S'il y a eu des rapports sexuels dans les 7 jours précédents, il faut considérer la possibilité d'une grossesse. Plus grand est le nombre de comprimés oubliés et plus elles sont proches de l'intervalle normal sans comprimés, plus grand est le risque de grossesse.

semaine 2
L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite, elle continue à prendre les comprimés suivants au moment habituel. A condition que la femme ait pris ses comprimés correctement pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire. Cependant, s'il n'en était pas ainsi ou si elle a oublié plus d'un comprimé, on conseillera à la femme de prendre des précautions supplémentaires pendant 7 jours.

semaine 3
Le risque d'une fiabilité réduite est grand en raison de l'approche de l'intervalle sans comprimés. Cependant, en modifiant le schéma de prise, on peut encore éviter une diminution de la protection contraceptive. Si la femme se tient à une des deux options suivantes, aucune précaution contraceptive supplémentaire n'est nécessaire, à condition que dans les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, la femme ait pris tous ses comprimés correctement. S'il n'en était pas ainsi on conseillera à la femme de suivre la première option et également de prendre des mesures supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite elle continue à prendre les comprimés suivants au moment habituel. Elle doit commencer la plaquette suivante immédiatement après avoir terminé la plaquette en cours, donc sans pause entre les plaquettes. Il est peu probable que l'utilisatrice aura une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette, mais les jours où elle prend des comprimés, elle peut avoir du spotting ou une hémorragie de rupture.

2. On peut également conseiller à la femme d'arrêter la prise des comprimés de la plaquette en cours. Elle observe alors un intervalle sans comprimés de 7 jours au plus, (y compris les jours où elle a oublié des comprimés) et ensuite elle continue avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et qu'au cours du prochain intervalle normal sans comprimés elle ne présente pas d'hémorragie de privation, il faut considérer la possibilité d'une grossesse.

QUE FAIRE EN CAS DE TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères, il est possible que l'absorption ne soit pas complète. Des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

Si des vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures suivant la prise d'un comprimé, les conseils sont identiques à ceux donnés à la rubrique « Que faire en cas d'oubli de comprimés »). Si la femme ne veut pas modifier son schéma habituel de prise, elle doit prendre le (les) comprimé(s) supplémentaire(s) nécessaire(s) dans une autre plaquette.

RETARDER OU DECALER LES REGLES

Pour retarder ses règles, la femme doit continuer avec une nouvelle plaquette sans observer l'intervalle sans comprimés. Selon le souhait de la femme, la prise de comprimés peut être poursuivie quelques jours ou jusqu'à la fin de la deuxième plaquette. Pendant cette prolongation, du spotting et des hémorragies de rupture peuvent survenir. Après l'intervalle habituel de 7 jours sans comprimés, la prise régulière de Meliane est alors poursuivie.

Pour déplacer ses règles à un autre jour de la semaine que celui auquel la femme est habituée avec le schéma en cours, on peut lui conseiller de raccourcir l'intervalle suivant sans comprimés du nombre de jours souhaité. Plus l'intervalle est court, plus le risque est grand qu'il n'y ait pas d'hémorragie de privation et qu'à une hémorragie de rupture et du spotting apparaissent au cours de la plaquette suivante (comme en retardant les règles).

INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES SUR LES POPULATIONS PARTICULIERES

Population pédiatrique
Meliane est uniquement indiqué après l'apparition des premières règles.

Patientes gériatriques
Sans objet. Meliane n'est pas indiqué après la ménopause.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique
Meliane est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une grave maladie hépatique. Voir aussi rubrique 4.3 Contre-indications.

Patientes atteintes d'insuffisance rénale
Meliane n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez des patientes souffrant d'insuffisance rénale. D'après les données disponibles, il n'est pas nécessaire d'adapter le traitement dans cette population de patientes.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une d'entre elles devait apparaître pour la première fois lors de l'utilisation du CHC, le produit doit être arrêté immédiatement.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
  - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S
  - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
  - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4)
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
  - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine)
  - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT])
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
  - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
  - diabète avec symptômes vasculaires
  - hypertension artérielle sévère
  - dyslipoprotéinémie sévère
- Maladie hépatique grave, tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Présence ou suspicion d'affections malignes influencées par les stéroïdes sexuels (p.ex. des organes génitaux ou des seins).
- Hémorragies vaginales non diagnostiquées.
- Présence ou suspicion de grossesse.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Meliane est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et du dasabuvir, des médicaments contenant du glécaprévir/pibrentasvir ou du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Meliane doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Meliane doit être discutée entre le médecin et la patiente.

1) Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Meliane, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC**

que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Meliane, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.

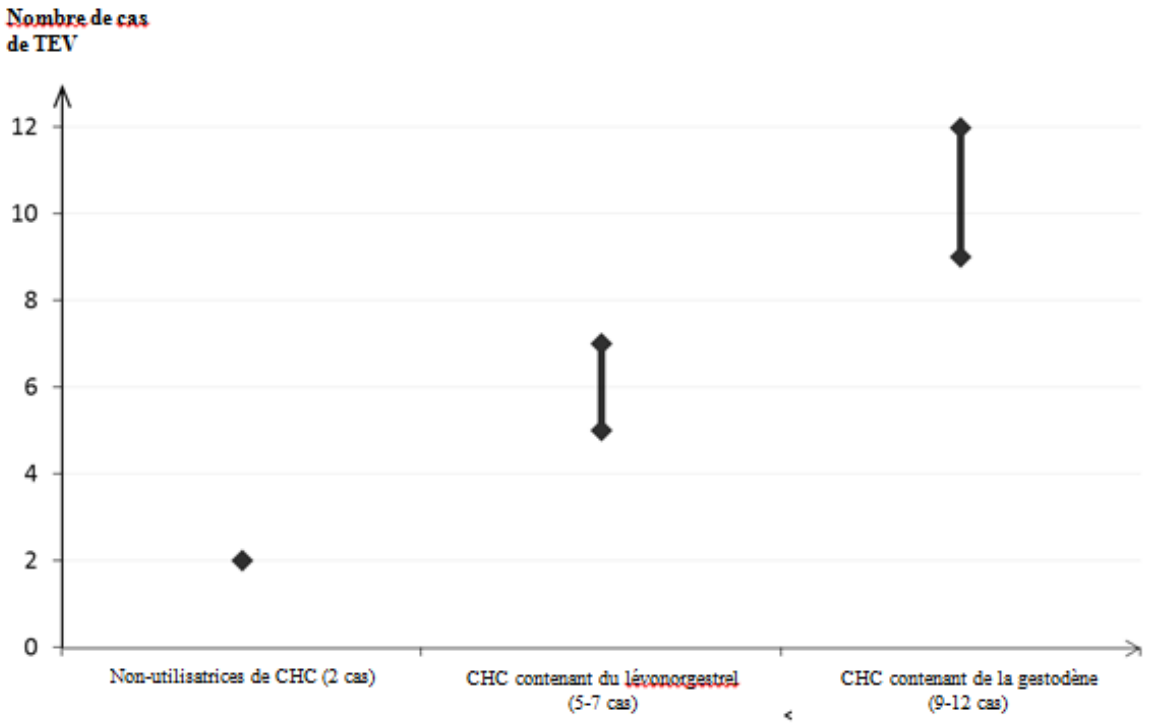
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime[1] que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du gestodène, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6[2] chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an



De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau).

Meliane est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Meliane n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
L'augmentation de l'âge	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :
- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :
- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Meliane est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce

cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
L'augmentation de l'âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé

Symptômes de TEA

Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :
- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :
- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

2) Tumeurs

- Le principal facteur de risque du carcinome du col utérin est une infection persistante par le HPV. Quelques études épidémiologiques ont rapporté que l'utilisation à long terme de COC peut contribuer à l'accroissement de ce risque, mais il persiste une controverse quant à l'attribution de ces résultats à des facteurs perturbateurs, par exemple le frottis cervical et un comportement sexuel tel que l'utilisation d'une contraception de barrière.

- Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existe un risque relatif légèrement augmenté (RR=1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes qui utilisent un COC. Le risque supplémentaire disparaît progressivement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation d'un COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de diagnostics de cancer du sein chez les femmes qui utilisent ou qui ont utilisé un COC dans un passé récent est faible en comparaison avec le risque de cancer du sein au cours de toute la vie. Ces études n'apportent pas de preuve d'un lien de causalité. Le type de risque supplémentaire observé pourrait être dû à un diagnostic plus précoce de cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC, ou à une combinaison des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant par le passé utilisé des COC ont tendance à être moins avancés cliniquement que les cancers diagnostiqués chez les femmes n'ayant jamais utilisé de COC.

- Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et plus rarement encore, malignes, ont été rapportées chez les utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont provoqué des hémorragies intra-abdominales constituant une menace vitale. Une tumeur hépatique doit être envisagée dans le diagnostic différentiel en cas de sévère douleur abdominale haute, d'augmentation du volume hépatique ou de signes d'une hémorragie intra-abdominale chez une femme sous COC.

- Les tumeurs malignes peuvent menacer le pronostic vital ou avoir une issue fatale.

3) Autres situations

Les femmes présentant une hypertriglycéridémie, ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie peuvent avoir un risque augmenté de pancréatite lorsqu'elles utilisent un COC.

Bien que de légères augmentations de la tension artérielle aient été rapportées chez de nombreuses femmes sous COC, des augmentations cliniquement significatives sont rares. Toutefois, si une hypertension cliniquement significative prolongée apparaît au cours de l'utilisation d'un COC, il est prudent que le médecin arrête le COC et traite l'hypertension. Pour autant que ce soit adéquat, l'utilisation du COC peut être reprise si la tension artérielle se normalise sous traitement antihypertenseur.

L'apparition ou l'aggravation des situations suivantes a été rapportée, aussi bien pendant la grossesse que pendant l'utilisation de COC, mais il n'y a pas de preuve formelle d'un lien avec la prise de COC : ictère et/ou prurit dû à une cholestase ; apparition d'une lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gravidique; perte de l'audition due à l'otosclérose.

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'angio-œdème héréditaire et acquis.

Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter une interruption du COC jusqu'à ce que les paramètres de la fonction hépatique soient redevenus normaux. En cas de récidive d'un ictère cholestatique survenu pour la première fois au cours d'une grossesse ou d'une prise antérieure de stéroïdes sexuels, l'utilisation du COC doit être arrêtée.

Bien que les COC puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, la nécessité de modifier le régime thérapeutique des femmes diabétiques utilisant un COC faiblement dosé (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol) n'a pas été prouvée. Cependant, les femmes diabétiques doivent bénéficier d'une surveillance étroite lorsqu'elles prennent des COC.

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse ont été associées à l'utilisation de COC.

Un chloasma peut survenir occasionnellement, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles sont sous COC.

Chaque comprimé enrobé de ce médicament contient 35 mg de lactose et 20 mg de saccharose. Les patientes atteintes de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, une intolérance au fructose, une déficience générale en lactase, une malabsorption du glucose-galactose ou une insuffisance en sucrase-isomaltase, qui suivent un régime sans lactose ni sucrose, ne doivent pas prendre ce médicament.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Meliane, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Meliane comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de la fiabilité

La fiabilité des COC peut être diminuée p.ex. en cas d'oubli de comprimés (rubrique « Que faire en cas d'oubli de comprimés »), de troubles gastro-intestinaux (rubrique « Que faire en cas de troubles gastro-intestinaux ») pendant la prise des comprimés ou d'utilisation concomitante d'autres médicaments (rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

Diminution du contrôle du cycle

Avec tous les COC, des hémorragies vaginales irrégulières (spottings ou hémorragies de rupture) peuvent survenir, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation. C'est pourquoi l'évaluation de toute hémorragie irrégulière n'a de sens qu'après une période d'adaptation d'environ 3 cycles. Si les hémorragies irrégulières persistent ou ne surviennent qu'après des cycles précédemment réguliers, il faut alors évoquer une étiologie non hormonale ; des mesures diagnostiques adéquates doivent être prises afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse.

Chez certaines femmes, il peut arriver qu'une hémorragie de privation ne survienne pas pendant l'intervalle sans comprimés. Si le COC a été pris selon les indications du paragraphe 4.2., et il est improbable que la femme soit enceinte. Toutefois, si le COC n'a pas été pris selon ces indications dans la période précédant la première absence d'hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation font défaut, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de COC.

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

Remarque : consulter les informations de prescription des médicaments concomitants afin d'identifier les éventuelles interactions.

- Effets d'autres médicaments sur Meliane

Des interactions peuvent survenir avec des médicaments qui induisent les enzymes microsomales, ce qui peut entraîner une accélération de la clairance des hormones sexuelles et donner lieu à une hémorragie de rupture et/ou un échec de la contraception.

Les femmes qui suivent un traitement avec un de ces médicaments doivent temporairement utiliser une contraception de barrière en plus du COC ou opter pour une autre méthode contraceptive. La méthode de barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant par ces médicaments et jusqu'à 28 jours après l'arrêt de ce traitement.
Si la période d'utilisation de la méthode de barrière se poursuit au-delà du dernier comprimé de la plaquette du COC, la plaquette suivante doit être entamée sans observer l'intervalle usuel sans comprimés.

Substances qui augmentent la clairance des COC (efficacité réduite des COC par induction enzymatique), p. ex. :
Phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine, et probablement aussi oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine et produits contenant du millepertuis.

L'induction enzymatique peut déjà s'observer après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se maintenir pendant environ 4 semaines.

Substances qui ont un effet variable sur la clairance des COC, p. ex. :
Bon nombre d'inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'œstrogène ou de progestatif lorsqu'ils sont administrés en même temps que des COC. Dans certains cas, ces modifications peuvent revêtir une signification clinique.

Substances qui diminuent la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques)
La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.
Les inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4, comme les antifongiques azolés (p. ex. itraconazole, voriconazole, fluconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. clarithromycine, érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'œstrogène ou de progestérone, ou des deux.

L'étoricoxib, administré à des doses de 60 à 120 mg par jour, augmente les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol d'un facteur 1,4 à 1,6, respectivement, lors d'utilisation concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

- Effets des COC sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent influencer le métabolisme de certains autres médicaments. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent soit augmenter (p.ex. ciclosporine), soit diminuer (p.ex. lamotrigine).

Les données cliniques montrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, entraînant une augmentation légère (p. ex. théophylline) ou modérée (p. ex. tizanidine) des concentrations plasmatiques respectives.
Au cours des études cliniques, l'administration d'un contraceptif hormonal contenant de l'éthinylestradiol n'a entraîné aucune augmentation, ou n'a entraîné qu'une légère augmentation, des concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 (p. ex. midazolam), tandis que les concentrations plasmatiques des substrats du CYP1A2 peuvent connaître une augmentation légère (p. ex. théophylline) ou modérée (p. ex. mélatonine et tizanidine).

- Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).

Dès lors, les utilisatrices de Meliane doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débuter un traitement par cette association. Meliane peut être réinstauré 2 semaines après la fin du traitement par cette association.

- Autres formes d'interactions

Examens de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, tels que les paramètres biochimiques des fonctions hépatiques, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines (porteuses) p.ex. la globuline liant les corticostéroïdes et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone et ceux de la coagulation et de la fibrinolyse. Ces variations restent en général dans les limites normales de laboratoire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Voir aussi rubriques « Comment débuter Meliane » et 4.3. Contre-indications.

Grossesse
Meliane n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de grossesse pendant le traitement par Meliane, la femme doit arrêter de prendre les comprimés. Toutefois, des études épidémiologiques approfondies n'ont révélé ni risque accru d'anomalies congénitales chez les enfants dont la mère avait utilisé un COC avant la grossesse, ni effet tératogène lorsque les COC avaient été pris par inadvertance en début de grossesse.
L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Meliane (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement
L'allaitement peut être influencé par les COC puisqu'ils peuvent diminuer la quantité du lait maternel et modifier sa composition. C'est pourquoi les COC ne sont en général pas conseillés avant le sevrage complet de l'enfant. De petites quantités des stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Meliane n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables les plus signalés avec Meliane sont : nausées, douleurs abdominales, prise de poids, céphalées, humeur dépressive, sautes d'humeur, douleurs mammaires, sensibilité mammaire. Ces effets indésirables surviennent chez ≥ 1 % des utilisatrices.

Les effets indésirables graves sont la thrombo-embolie artérielle et la thrombo-embolie veineuse.

Tableau des effets indésirables

Des effets indésirables ont été rapportés chez les utilisatrices de COC. Toutefois, le lien de causalité n'a été ni confirmé, ni réfuté. Il s'agit des effets indésirables suivants* :

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	**Fréquent ≥ 1 / 100, <1/10**	**Peu fréquent ≥ 1 / 1000, < 1 / 100**	**Rare ≥1/10.000, < 1 / 1000**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Affections oculaires			intolérance aux lentilles de contact	
Affections vasculaires			thrombo-embolie veineuse, thrombo-embolie artérielle**	
Affections gastro-intestinales	nausées, douleurs abdominales	vomissements, diarrhée		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	exacerbation des symptômes d'un angio-oedème héréditaire et acquis
Investigations	prise de poids		perte de poids	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		rétention des liquides		
Affections du système nerveux	céphalées	migraine		
Affections psychiatriques	humeur dépressive, changements d'humeur	baisse de la libido	augmentation de la libido	
Affections des organes de reproduction et du sein	seins douloureux, seins sensibles	hypertrophie mammaire	pertes vaginales, écoulement mammelonnaire	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash, urticaire	érythème noueux, érythème polymorphe	

*Le tableau mentionne le terme MedDRA (version 12.0) le plus approprié afin de décrire un effet indésirable donné. Les synonymes ou troubles apparentés ne sont pas repris dans la liste mais doivent également être pris en considération.
** -Fréquence estimée sur la base des études épidémiologiques englobant un groupe de contraceptifs oraux combinés.
-Les termes « thrombo-embolie artérielle (TEA), thrombo-embolie veineuse (TEV) » regroupent les termes médicaux suivants : occlusion veineuse profonde périphérique, thrombose et embolie / occlusion vasculaire pulmonaire, thrombose, embolie et infarctus / infarctus du myocarde / infarctus cérébral et accident vasculaire cérébral non défini comme hémorragique.

Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détail en rubrique 4.4.

Les effets indésirables dont la fréquence est très faible ou dont les symptômes sont d'apparition tardive et qui sont considérés comme associés au groupe des contraceptifs oraux combinés sont décrits ci-dessous (voir aussi rubriques 4.3 « Contre-indications » et 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») :

Tumeurs

- La fréquence de diagnostic du cancer du sein est légèrement accrue chez les utilisatrices de pilule. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, l'augmentation est faible par rapport au risque général de cancer du sein. On ignore si la pilule combinée en est la cause.
- Tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)

Autres affections

- Femmes atteintes d'hypertriglycéridémie (risque accru de pancréatite lors de l'utilisation d'un COC).

- Hypertension artérielle
- Apparition ou aggravation d'affections dont le lien avec l'utilisation d'un COC n'est pas établi avec certitude : ictère et/ou prurit associés à une cholestase ; lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpes gestationis ; perte d'audition liée à une otosclérose.
- Troubles de la fonction hépatique
- Modifications de la tolérance au glucose ou effet sur la résistance périphérique à l'insuline
- Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique
- Chloasma

Interactions

Une hémorragie intercurrente et/ou un échec de la contraception peuvent résulter d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres interactions »).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de rapports d'effets délétères sérieux dus à un surdosage. Les symptômes qui peuvent survenir dans ce cas sont : nausées, vomissements et hémorragies de privation. Une hémorragie de privation peut se produire chez les jeunes filles qui n'ont pas encore eu leurs premières règles si elles prennent ce médicament par erreur. Il n'y a pas d'antidotes et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: progestatifs et estrogènes en association fixe
Code ATC : G03 AA10

L'effet contraceptif des COC repose sur l'interaction de divers facteurs, dont on considère que les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et les modifications des sécrétions cervicales. En plus d'une protection contre une grossesse, les COC possèdent plusieurs propriétés bénéfiques, qui, à côté des propriétés négatives (voir Mises en garde, Effets indésirables), peuvent être utiles pour décider de la méthode de contraception. Le cycle est plus régulier et les menstruations sont souvent moins douloureuses et les hémorragies moins abondantes. Cette dernière observation peut résulter en une diminution de la fréquence des carences en fer. On observe par ailleurs une diminution du risque de cancer de l'endomètre et du cancer des ovaires. En outre, on a montré qu'il existe avec les COC les plus fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol) un risque diminué de kystes ovariens, d'infections pelviennes, d'affections mammaires bénignes et de grossesse extra-utérine. Il reste à confirmer si ceci s'applique également aux COC faiblement dosés.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

- Gestodène

Absorption

Le gestodène administré par voie orale est absorbé rapidement et complètement. Des pics de concentration sérique de 3,5 ng/ml sont atteints environ 1 heure après l'administration per os simple. La biodisponibilité est d'environ 99 %.

Distribution

Le gestodène est lié à l'albumine sérique et à la sex hormone binding globulin (SHBG). Seul 1,3 % de la concentration sérique totale de gestodène est présent sous forme de stéroïdes libres et 69 % sont liés spécifiquement à la SHBG. L'augmentation de la SHBG provoquée par l'éthinylestradiol influence la distribution parmi les protéines sériques et entraîne une augmentation de la fraction liée à la SHBG ainsi qu'une diminution de la fraction liée à l'albumine. Le volume apparent de distribution du gestodène est de 0,7 l/kg.

Biotransformation

Le gestodène est entièrement métabolisé par les voies connues du métabolisme des stéroïdes. La vitesse de clairance métabolique du sérum est de 0,8 ml/min/kg. Aucune interaction n'a été observée avec l'éthinylestradiol administré simultanément.

Élimination

Le taux sérique de gestodène diminue en deux phases. La phase de disposition terminale se caractérise par un temps de demi-vie d'environ 12 heures. Le gestodène n'est pas excrété sous une forme non modifiée. Ses métabolites sont excrétés dans un rapport urinaire/biliaire de 6:4 environ. Le temps de demi-vie de l'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

État d'équilibre

Les propriétés pharmacocinétiques du gestodène sont influencées par le taux de SHBG qui augmente selon un facteur 2 sous l'action de l'éthinylestradiol. À la suite d'une administration quotidienne per os, le taux sérique de gestodène augmente selon un facteur 4 et atteint la concentration d'équilibre durant la deuxième moitié d'un cycle de traitement.

- Éthinylestradiol

Absorption

L'éthinylestradiol administré per os est absorbé rapidement et complètement. Des pics de concentration sérique de 65 pg/ml environ sont atteints après 1,7 heure. Pendant l'absorption et le premier passage hépatique, l'éthinylestradiol est fortement métabolisé, ce qui donne lieu à une biodisponibilité moyenne d'environ 45 %, avec une grande variation inter-individuelle de 20 à 65 % environ.

Distribution

L'éthinylestradiol est lié fortement mais non spécifiquement à l'albumine sérique (environ 98 %) et provoque une augmentation des concentrations sériques de SHBG. Un volume apparent de distribution de 2,8 à 8,6 l/kg environ a été déterminé.

Biotransformation

L'éthinylestradiol est soumis à une conjugaison pré-systémique, à la fois dans les muqueuses de l'intestin grêle et dans le foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique. Toutefois, une grande diversité de métabolites hydroxylés et méthylés se forme et se retrouve sous la forme de métabolites libres et de métabolites conjugués avec des glucuronides et des sulfates. Une vitesse de clairance métabolique de 2,3 à 7 ml/min/kg a été rapportée.
In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, ainsi qu'un inhibiteur basé sur le mécanisme des isoenzymes CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

Élimination

Le taux sérique d'éthinylestradiol diminue en 2 phases de disposition, caractérisées par des temps de demi-vie sérique approximatifs de 1 heure et 10 à 20 heures, respectivement. De l'éthinylestradiol non modifié n'est pas excrété. Les métabolites d'éthinylestradiol sont excrétés dans un rapport urinaire/biliaire de 4:6. Le temps de demi-vie de l'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

État d'équilibre

En raison du temps de demi-vie variable de la phase de disposition terminale du sérum et de la prise quotidienne, les concentrations d'équilibre dans le sérum sont atteintes après une semaine environ.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de la toxicité en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Toutefois, il est important de garder à l'esprit que les hormones sexuelles sont susceptibles de favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs dépendants des hormones.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone 25000, stéarate de magnésium.
Enrobage : saccharose, povidone 700000, macrogol 6000, carbonate de calcium, talc, cire de montanglycol.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Meliane se présente sous la forme de comprimés enrobés blancs. Une plaquette thermoformée contient 21 comprimés (plaquette-calendrier).
Les présentations sont : 1 x 21, 3 x 21, 6 x 21 et 13 x 21 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique : BE174124
Luxembourg: 1995110340

1x 21	0213871
3x 21	0213884
6x 21	0213898
13x 21	0572234

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 mars 1996.
Date de dernier renouvellement : 27 février 2015.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 04/2026

[1] Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.
[2] Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6