

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MELIANE, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gestodène.....0,075 mg
Ethinylestradiol.....0,020 mg
Pour un comprimé enrobé.

Excipients : lactose, saccharose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale.

4.2. Posologie et mode d'administration

Prendre régulièrement et sans oublier un comprimé par jour au même moment de la journée (éventuellement avec un peu d'eau) pendant 21 jours consécutifs suivis d'un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

Modalités d'instauration du traitement par MELIANE :

- *Absence de contraception hormonale le mois précédent :*

Prendre le 1^{er} comprimé le 1^{er} jour des règles.

- *Relais d'une autre méthode contraceptive estroprogestative (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou système transdermique (patch):*

Prendre de préférence le 1^{er} comprimé de MELIANE le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif précédent ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés. En relais d'un anneau vaginal ou d'un patch, prendre le 1^{er} comprimé de MELIANE de préférence le jour du retrait ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

- *Relais d'une contraception progestative seule (pilule microdosée, forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif :*

Le relais d'une contraception microdosée peut se faire à tout moment du cycle et MELIANE devra être débuté le lendemain de l'arrêt. Le relais d'un implant ou d'un SIU contenant un progestatif se fait le jour du retrait, ou le jour prévu pour la nouvelle injection s'il s'agit du relais d'un contraceptif injectable. Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non hormonale pendant les 7 premiers jours de traitement.

- *Après une interruption de grossesse du premier trimestre :*

Il est possible de débuter MELIANE immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode complémentaire de contraception.

- *Après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre :*

Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thrombo-embolique, les contraceptifs oraux estroprogestatifs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Si le traitement est débuté plus de 28 jours après un accouchement ou une interruption de grossesse du deuxième trimestre, il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception de type mécanique pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise de contraceptif oral estroprogestatif ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement: voir rubrique 4.6.

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés

L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse.

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le 1^{er} comprimé de la plaquette suivante.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **dans les 12 heures** qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre la prise du COC normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté **plus de 12 heures** après l'heure normale de la prise, la sécurité contraceptive n'est plus assurée. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir :

1. L'intervalle entre 2 plaquettes ne doit jamais dépasser 7 jours ;
2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants pourront être donnés dans le cadre de la pratique quotidienne.

- **Semaine 1 :**

Il devra être demandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.

Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse.

Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important ou que la date de l'oubli est proche du début de la plaquette.

- **Semaine 2 :**

Il devra être recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps.

Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.

Si les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.

- **Semaine 3 :**

Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de l'arrêt de 7 jours. Il est cependant possible d'empêcher la diminution de l'effet contraceptif en ajustant comme suit les modalités de prise des comprimés :

- Si la femme a pris correctement tous les comprimés pendant les 7 jours précédant l'oubli d'un comprimé, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Il est possible de suivre l'un des 2 schémas de prise décrits ci-dessous.
- Dans le cas contraire, il devra être recommandé aux femmes de suivre le premier schéma de prise et d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants.

Schéma 1 :

Il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps. Les comprimés suivants seront ensuite pris à l'heure habituelle. La plaquette suivante doit être commencée dès la fin de la précédente, c'est-à-dire sans arrêt entre les deux plaquettes. Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin de la seconde plaquette, mais des spotting (gouttes ou taches de sang) ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.

Schéma 2 :

Un arrêt de la prise des comprimés de la plaquette en cours peut alternativement être conseillé aux femmes dans cette situation. Dans ce cas, un arrêt de 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, devra être respecté avant de commencer la plaquette suivante.

Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation entre les deux plaquettes devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :

La survenue de troubles digestifs, tels que vomissements ou diarrhée, dans les 3-4 heures suivant la prise peut entraîner une inefficacité transitoire de la méthode par réduction de l'absorption d'hormones et imposer la conduite à tenir préconisée en cas d'oubli de moins de 12 heures. Un comprimé actif d'une autre plaquette devra être pris. Si ces épisodes se répètent sur quelques jours, il est alors nécessaire de suivre les recommandations préconisées en cas d'oubli de plus de 12 heures. Dans le cas d'épisodes prolongés, une autre méthode contraceptive fiable doit être envisagée.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser MELIANE si la femme présente l'une des pathologies décrites ci-dessous. En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'une contraception orale combinée, interrompre immédiatement le traitement:

- thrombose veineuse ou antécédent de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;

- thrombose artérielle ou antécédent de thrombose artérielle (par exemple infarctus du myocarde), ou signes précurseurs de thrombose (par exemple : angor et accident ischémique transitoire) ;
- accident vasculaire cérébral (AVC) ou antécédent d'AVC ;
- présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle comme (voir également rubrique 4.4):
 - un diabète avec complications vasculaires ;
 - une hypertension artérielle sévère;
 - une dyslipoprotéïnémie sévère.
- prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle (résistance à la protéine C activée (APC), déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie et anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique)) ;
- pancréatite ou antécédent de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ;
- affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
- tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ;
- tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (exemple : des organes génitaux ou des seins) ;
- saignements vaginaux d'origine non identifiée ;
- antécédent de migraine avec signes neurologiques focalisés ;
- hypersensibilité à l'un des composants actifs ou à l'un des excipients de MELIANE.

MELIANE est contre-indiquée en association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales :

Chez une femme donnée, la présence de l'un des symptômes ou facteurs de risque mentionnés ci-dessous doit faire discuter avec la patiente le rapport bénéfice/risque avant toute prescription d'une contraception orale.

En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de survenue pour la première fois de ces symptômes ou de ces facteurs de risque, il sera recommandé aux femmes de contacter leur médecin qui décidera si la contraception orale doit être interrompue.

- Troubles circulatoires :

L'utilisation de tout contraceptif oral combiné (COC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation. L'augmentation du risque thromboembolique veineux est plus élevée pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif oral estroprogestatif.

Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en estrogène (contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol), sans facteur de risque thromboembolique veineux connu, les études épidémiologiques ont montré que l'incidence d'un accident thromboembolique veineux était comprise entre environ 20 cas pour 100 000 années-femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel) et 40 cas pour 100 000 années-femmes (pour les utilisatrices de COC contenant du désogestrel ou du gestodène). Chez les non-utilisatrices, ce risque est de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes et de 60 cas pour 100 000 grossesses. Dans 1 à 2 % des cas ces accidents thromboemboliques veineux sont d'évolution fatale.

Certaines études épidémiologiques ont également associé l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs à une augmentation du risque thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).

Chez les utilisatrices d'une contraception orale, de très rares cas de thrombose d'autres vaisseaux sanguins ont été observés, par exemple veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes. Il n'existe pas de consensus sur la relation entre la survenue de ces accidents et l'utilisation de contraceptifs hormonaux.

Les symptômes d'événement thromboembolique veineux ou artériel ou d'accident vasculaire cérébral peuvent être les suivants :

- douleur et/ou œdème inhabituel d'une jambe ;
- douleur importante et brutale dans la poitrine, irradiant ou non dans le bras gauche ;
- essoufflement soudain ;
- toux de survenue brutale ;
- céphalées inhabituelles, sévères, prolongées ;
- cécité brutale, partielle ou totale ;
- diplopie ;
- troubles du langage ou aphasie ;
- vertiges ;
- collapsus avec ou sans convulsions focalisées ;
- survenue brutale d'une parésie ou d'un engourdissement très important d'un hémicorps ou d'une partie du corps ;
- troubles moteurs ;
- douleur abdominale aiguë.

Chez les utilisatrices de contraception orale, le risque de complications thromboemboliques veineuses augmente :

- avec l'âge ;
- en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques veineux (chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, il convient de demander l'avis d'un spécialiste avant de prescrire une contraception orale combinée ;
- en cas d'immobilisation prolongée, d'intervention chirurgicale majeure, de chirurgie des membres inférieurs ou de traumatisme important. Dans ces cas, il est recommandé d'interrompre la contraception (au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale programmée) et de ne la reprendre que deux semaines au moins après reprise d'une mobilisation complète. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si la contraception orale n'a pas été interrompue à l'avance ;
- avec l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²) ;
- la responsabilité des varices et des thrombophlébites superficielles dans la survenue ou l'aggravation d'une thrombose veineuse n'est pas établie.

Chez les utilisatrices d'une contraception orale, le risque de complication thromboembolique artérielle ou d'accident vasculaire cérébral augmente :

- avec l'âge,
- avec le tabagisme (il sera vivement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles désirent suivre une contraception orale combinée),
- avec les dyslipoprotéïnémies,
- avec l'hypertension artérielle,
- en cas de migraine,
- en cas d'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²),
- en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques artériels (chez un frère, une sœur ou chez un parent relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire, il convient de demander l'avis d'un spécialiste avant de prescrire une contraception orale,
- en présence de valvulopathies cardiaques,

- en cas de fibrillation auriculaire.

La présence d'un facteur de risque grave ou de plusieurs facteurs de risque de maladie veineuse ou artérielle peut également constituer une contre-indication. La possibilité d'un traitement anticoagulant pourra être envisagée. En cas de survenue d'un symptôme évocateur de thrombose, il sera recommandé aux femmes utilisatrices d'une contraception orale de contacter leur médecin. En cas de survenue ou de suspicion de thrombose, la contraception orale doit être interrompue. En raison du potentiel tératogène d'un traitement anti-coagulant par dérivés coumariniques, une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée.

Il sera tenu compte de l'augmentation du risque thromboembolique survenant lors du post-partum.

Les autres affections médicales pouvant entraîner des accidents vasculaires sont : le diabète sucré, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytico-urémique, les entéropathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et la drépanocytose.

L'augmentation de la fréquence ou de l'intensité des migraines lors d'une contraception orale (prodrome éventuel d'un accident vasculaire cérébral) peut justifier l'arrêt immédiat de celle-ci.

- Cancer :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les contraceptifs oraux pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et le *papillomavirus* virus humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous contraception orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une contraception orale combinée.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une contraception orale reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de contraception orale combinée, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette contraception ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous contraceptifs oraux, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

L'utilisation de contraceptifs oraux plus fortement dosés (50 µg éthynylestradiol) diminue le risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire. Ceci demande à être confirmé avec les contraceptifs oraux plus faiblement dosés.

- Autres pathologies :

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux

d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'une contraception orale combinée.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous contraception orale combinée : rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate de la contraception orale n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant une contraception orale combinée doit faire interrompre celle-ci.

Cette contraception pourra éventuellement être reprise après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des contraceptifs oraux combinés, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Chez les femmes présentant un angioedème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angioedème.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des contraceptifs oraux combinés jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les contraceptifs oraux.

Les contraceptifs oraux combinés peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant une contraception orale combinée faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol).

Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une contraception orale combinée.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous contraceptifs oraux combinés.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous contraceptifs oraux combinés doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Examen clinique :

L'instauration ou la reprise d'un traitement par MELIANE, doit être précédée du recueil des antécédents médicaux complets (y compris les antécédents familiaux).

Une éventuelle grossesse devra être exclue.

Un examen clinique complet, incluant une mesure de la pression artérielle doit être effectué, en tenant compte des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde (voir rubrique 4.4).

Il sera conseillé aux femmes de lire attentivement la notice du produit et de respecter les recommandations qu'elle contient. La fréquence et la nature des examens pratiqués tiendront compte des recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente.

Les femmes doivent être informées que les contraceptifs oraux ne protègent pas contre l'infection à VIH (SIDA) ou les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité :

L'efficacité d'un COC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante de certains traitements (voir rubrique 4.5).

Troubles du cycle :

Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir sous contraceptifs oraux combinés, en particulier au cours des premiers mois. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ 3 cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si la contraception orale a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la contraception orale n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception

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

Les interactions entre les contraceptifs estroprogestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs.

La diminution des concentrations plasmatiques d'estroprogestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estroprogestatif.

Associations contre-indiquées

+ Millepertuis

Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

Associations déconseillées

+ Inducteurs enzymatiques

Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine) ; rifabutine, rifampicine, névirapine et efavirenz. Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Lamotrigine

Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Eviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.

+ Modafinil

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil en raison de son potentiel inducteur enzymatique. Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.

+ Nelfinavir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Ritonavir

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Topiramate

Pour des doses de topiramate ≥ 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Bosentan

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Griséofulvine

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

+ Lamotrigine

Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.

Examens biologiques :

L'utilisation d'associations estroprogestatives peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticostéroïd-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

MELIANE n'est pas indiqué pendant la grossesse. En cas de découverte d'une grossesse sous ce médicament, son utilisation doit immédiatement être interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé d'augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un contraceptif oral avant la grossesse.

Aucun effet tératogène n'a été observé lorsqu'un contraceptif oral combiné a été pris par erreur en début de grossesse.

Allaitement

En cas d'allaitement, l'utilisation de ce médicament est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.

Si la femme désire allaiter, un autre moyen contraceptif doit être proposé.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par contraceptifs estroprogestifs oraux :

Pour les effets indésirables graves, tels que les accidents thromboemboliques veineux et artériels, voir rubrique 4.4.

L'utilisation de tout contraceptif oral estroprogestatif augmente le risque d'accident thrombo-embolique veineux. Pour toute information relative au risque selon le type de contraceptif estroprogestatif oral, voir la rubrique 4.4. de même pour toute information relative au risque thrombo-embolique artériel.

Les effets indésirables les plus fréquemment (> 10%) rapportés par les patientes durant les essais cliniques de phase III et durant le suivi du produit après commercialisation ont été les céphalées incluant les migraines, et les saignements/spottings.

Autres effets indésirables rapportés au cours de l'utilisation de contraceptifs oraux estroprogestatifs :

	Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 et < 1/1000)	Très rare (< 1/10000)	Fréquence inconnue
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire, tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique).	
Infections et infestations	Vaginite incluant candidose vaginale.				
Système immunitaire			Réactions anaphylactiques avec de très rares cas d'urticaire, angioedème, troubles circulatoire et respiratoire sévères.	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé.	
Métabolisme et nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution).	Intolérance au glucose.	Exacerbation d'une porphyrie.	
Affections psychiatriques	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido.				
Système nerveux	Nervosité, étourdissement.			Exacerbation d'une chorée.	
Affections oculaires			Irritation par les lentilles de contact	Névrite optique, thrombose vasculaire	

				rétinienne.	
Troubles vasculaires		Hypertension artérielle.			
Affections gastro-intestinales	Nausée, vomissement, douleur abdominale.	Crampes abdominales, ballonnement.		Pancréatite	Colite ischémique
Troubles hépatobiliaires			Ictère cholestatique	Lithiase biliaire, cholestase.	
Peau et tissus sous-cutanés	Acné	Rash, chloasma (mélasme) avec risque de persistance, hirsutisme, alopecie.	Erythème noueux	Erythème multiforme	
Affections du rein et des voies urinaires				Syndrome hémolytique urémique.	
Organes de reproduction et sein	Douleurs et tensions mammaires Dysménorrhée, modification des sécrétions vaginales et des règles				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique/œdème Modification du poids (augmentation ou diminution)				
Investigations		Modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycémie			

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec MELIANE.

L'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés montre que les symptômes susceptibles d'apparaître dans un tel cas sont les suivants : nausées, vomissements et chez les jeunes filles, petits saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être purement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Progestatifs et œstrogènes en association fixe
Code ATC : G03 AA 10

Estroprogestatif combiné minidosé monophasique - Indice de Pearl corrigé : 0,07 (19 095 cycles)

Le taux d'échec peut augmenter en cas de prise incorrecte ou d'oubli de comprimés.

L'efficacité contraceptive de MELIANE résulte de trois actions complémentaires:

- au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire par inhibition de l'ovulation,
- au niveau de la glaire cervicale qui devient imperméable à la migration des spermatozoïdes,
- au niveau de l'endomètre, qui devient impropre à la nidation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Ethinylestradiol :

- rapidement et complètement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal,
- le pic plasmatique est atteint en 1-2 heures,
- par effet de premier passage, la biodisponibilité est environ de 45 %,
- l'éthinylestradiol est lié à l'albumine et augmente la capacité de liaison de la SHBG,
- la demi-vie d'élimination est d'environ 28 heures,
- l'éthinylestradiol est d'abord métabolisé par hydroxylation aromatique, puis méthylé et hydroxylé en métabolites libres, glucoro ou sulfoconjugués,
- les dérivés conjugués subissent un cycle entérohépatique,
- 40 % environ des métabolites sont éliminés dans l'urine, 60 % environ par les fèces.

Gestodène :

- rapidement et complètement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal,
- le pic plasmatique est atteint en 1-2 heures,
- il n'existe pas d'effet de premier passage et la biodisponibilité est complète,
- le gestodène est très lié à la SHBG,
- la demi-vie d'élimination est d'environ 18 heures,
- le noyau A est réduit, puis glucoroconjugué,
- 50 % environ du gestodène est éliminé dans l'urine, 33 % environ par les fèces.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques ont été menées sur chaque composant et leur association.

Les études de toxicité aiguë chez l'animal n'indiquent aucun risque de manifestations secondaires aiguës du fait d'un surdosage accidentel.

Les études de tolérance générale, avec administration répétée, n'ont mis en évidence aucun effet révélateur d'un risque inattendu pour l'homme.

Les études de carcinogénèse, menées au long cours et à doses itératives n'indiquent aucun pouvoir cancérogène ; cependant il importe de rappeler que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir le développement de certains tissus en tumeurs hormono-dépendantes.

Les études de tératogénèse n'indiquent aucun risque particulier en cas d'usage correct des estroprogestatifs ; il est cependant impératif d'arrêter immédiatement le traitement en cas de prise inopinée en début de grossesse.

Les études de mutagenèse ne révèlent aucun potentiel mutagène de l'éthinylestradiol et du gestodène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, polyvidone, stéarate de magnésium, saccharose, polyvidone, macrogol 6000, carbonate de calcium, talc, cire de lignite.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

21 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium) ; boîte de 1
21 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium) ; boîte de 3

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A tenir hors de portée des enfants.

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

BAYER SANTE

220 AVENUE DE LA RECHERCHE

59120 LOOS

Standard : 03 28 16 34 00

Pharmacovigilance (N°vert) : 0 800 87 54 54

[www. Bayerhealthcare.fr](http://www.Bayerhealthcare.fr)

8 NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

3400933921828 ou 339 218.2 : 21 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium) ; boîte de 1

3400933921996 ou 339 219.9 : 21 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium) ; boîte de 3

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

01 juin 1995 / 01 juin 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

17 octobre 2011

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

Non remboursé Séc. Soc.

En vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer Santé, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex.

Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer Santé : PR.France@bayerhealthcare.com

V01/11