

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Mirelle 60 microgrammes / 15 microgrammes , comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gestodène : 60 microgrammes

Ethinylestradiol : 15 microgrammes

Pour un comprimé pelliculé jaune pâle (comprimé actif)

Excipient à effet notoire : lactose 37,85 mg (sous forme de lactose monohydraté 39,84 mg)

Les comprimés pelliculés blancs ne contiennent pas de principe actif (placebo).

Excipient à effet notoire : lactose 37,91 mg (sous forme de lactose monohydraté 39,90 mg)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Le comprimé actif est un comprimé jaune pâle, rond à faces convexes.

Le comprimé placebo est un comprimé blanc, rond à faces convexes.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception orale hormonale.

La décision de prescrire Mirelle 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 Mirelle en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Prendre régulièrement et sans oubli 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 28 jours consécutifs (1 comprimé jaune pâle actif les 24 premiers jours, 1 comprimé blanc placebo les 4 jours suivants), sans arrêt entre deux plaquettes. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé actif et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.

Début de traitement par Mirelle :

- Sans contraception hormonale le mois précédent :

Prendre le 1er comprimé le 1er jour des règles

- Relais d'un autre contraceptif oral combiné (COC) :

La femme doit prendre le 1er comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du COC précédent

- Relais d'une méthode progestative (pilule microdosée, injectable, implant) :

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

- Après un avortement au premier trimestre :

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

- Après un accouchement ou un avortement au deuxième trimestre :

Le post-partum immédiat étant associé à une augmentation du risque thrombo-embolique, les COCs ne doivent pas être débutés moins de 21 à 28 jours après un accouchement ou un avortement au 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 relations sexuelles ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de prise du COC ou d'attendre les premières règles.

- En cas d'allaitement : voir rubrique 4.6

Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés

La sécurité contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli portant sur les comprimés jaunes pâle et particulièrement si l'oubli porte sur les premiers comprimés de la plaquette.

- Si l'oubli d'un comprimé jaune pâle est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli d'un comprimé jaune pâle est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, la sécurité contraceptive n'est plus assurée. Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié, même si 2 comprimés doivent être pris le même jour, et poursuivre le traitement contraceptif oral jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une autre méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides, etc.) pendant les 7 jours suivants. Si cette période de 7 jours s'étend au-delà du dernier comprimé actif de la plaquette en cours, la plaquette suivante doit être débutée le jour suivant la prise du dernier comprimé actif et les comprimés placebo de la plaquette en cours doivent être jetés. Il est probable qu'aucune hémorragie de privation ne survienne avant la prise des comprimés placebo de la seconde plaquette. Cependant, la patiente peut présenter des spotting ou des saignements. Si l'utilisatrice ne présente pas d'hémorragie de privation à la fin de la seconde plaquette, le risque de grossesse doit être écarté avant de poursuivre le traitement.

L'oubli d'un ou plusieurs comprimés blancs est sans conséquence, à condition que l'intervalle entre le dernier comprimé jaune pâle de la plaquette en cours et le premier comprimé jaune pâle de la plaquette suivante ne dépasse pas quatre jours.

En cas de troubles gastro-intestinaux

La survenue de troubles digestifs intercurrents dans les 4 heures suivant la prise, tels que vomissements ou diarrhée sévère, peut entraîner une inefficacité transitoire de la méthode par réduction de l'absorption

d'hormones du COC 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 plusieurs jours, il est alors nécessaire d'associer une autre méthode contraceptive (préservatifs, spermicides, etc) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante.

Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles pour une utilisation chez les patientes âgées de moins de 18 ans sont limitées.

Sujets âgés

Mirelle n'est pas indiqué après la ménopause.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique

Mirelle est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'affections hépatiques sévères. Voir rubrique « Contre-indications ».

Patientes atteintes d'insuffisance rénale

Mirelle n'a pas été étudié de façon spécifique chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.

Mode d'administration

Voie orale

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes.

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladie coronarienne
- Valvulopathie
- Troubles du rythme thrombogènes
- 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])
 - Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du 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 [IM]) 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])
 - Prédilection 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
 - dyslipoprotéïnémie sévère
- Mirelle 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).
- Tumeur maligne connue ou suspectée du sein
- Carcinome de l'endomètre ou toute autre tumeur estrogéno-dépendante connue ou suspectée
- Adénome ou carcinome hépatique, affection hépatique active jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique;
- Hémorragies génitales non diagnostiquées ;

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 Mirelle 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 Mirelle doit être discutée entre le médecin et la patiente.

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 Mirelle, 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 Mirelle, 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 estime¹ 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 6² chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.

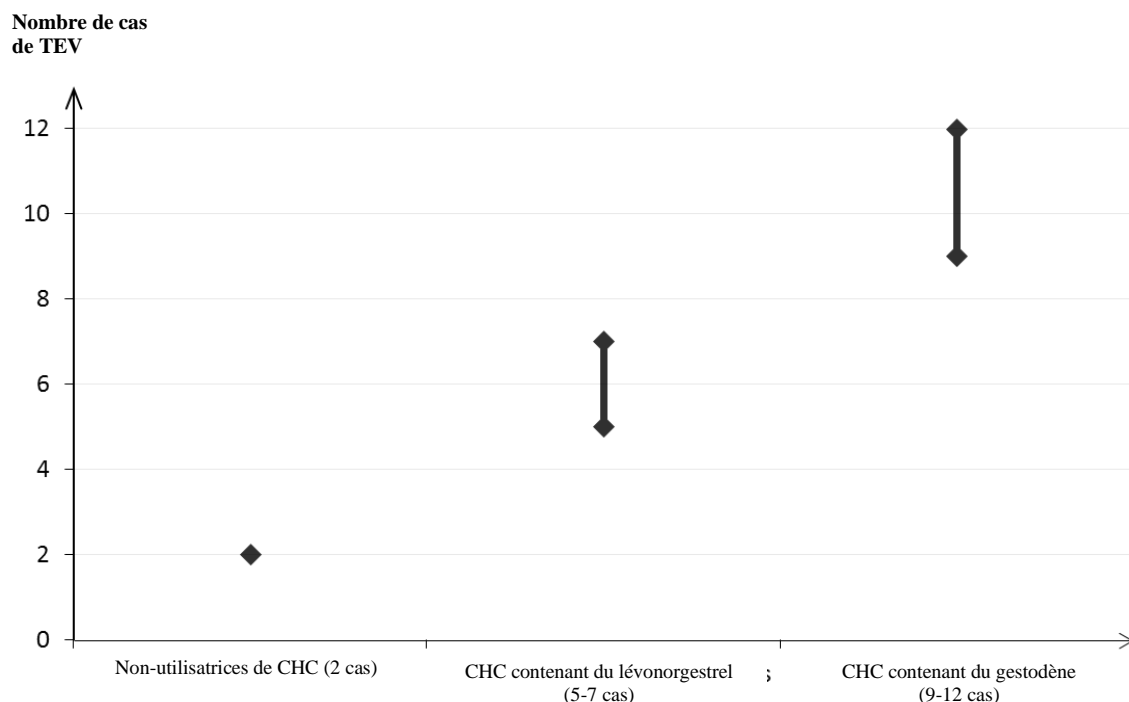
¹ Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.

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

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 ci-dessous).

Mirelle 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/m ²)	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 de la pilule (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 Mirelle 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
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 inexplicable 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). Mirelle 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
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.

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.

CANCERS GYNECOLOGIQUES

- Une méta-analyse regroupant les données de 54 études internationales a mis en évidence une légère augmentation du risque de cancer du sein diagnostiqué chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. L'augmentation du risque ne semble pas dépendante de la durée d'utilisation. L'influence de facteurs de risque tels que la nulliparité et les antécédents familiaux de cancer du sein n'est pas établie. Cette augmentation est transitoire et disparaît 10 ans après l'arrêt de son utilisation.

La surveillance clinique plus régulière des femmes sous contraceptif oral, permettant un diagnostic plus précoce, pourrait jouer un rôle important dans l'augmentation du nombre de cancers du sein diagnostiqués.

L'apparition de cancer du sein chez les femmes de moins de 40 ans étant rare, l'augmentation de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COCs actuelles ou récentes est faible par rapport au risque global d'apparition d'un cancer du sein durant la vie. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport aux cancers diagnostiqués chez les femmes n'en n'ayant jamais utilisé.

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les COCs pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les femmes utilisatrices au long cours. Cependant, la cause précise de ces pathologies n'est pas établie et le comportement sexuel ou d'autres facteurs comme le papilloma virus humain (HPV) pourraient être impliqués dans ces observations.

Les données publiées ne sont pas de nature à remettre en cause l'utilisation des contraceptifs oraux dont les bénéfices potentiels apparaissent supérieurs aux risques éventuels.

Par ailleurs, la contraception orale diminue le risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre.

TUMEURS HEPATIQUES/MALADIES DU FOIE :

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique) , et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez les utilisatrices de COCs. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital.

L'apparition ou l'aggravation d'une cholestase lors de grossesse ou de prise de COCs a été rapportée, toutefois l'association avec les COCs n'est pas prouvée.

Des troubles hépatiques et hépatobiliaires ont été rapportés avec l'utilisation de COCs. En cas de modification de façon aiguë ou chronique de la fonction hépatique, un arrêt du traitement contraceptif sera nécessaire jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique.

CEPHALEES:

La survenue ou l'exacerbation de migraines ou l'apparition de céphalées inhabituelles, récurrentes, persistantes ou sévères nécessitent un arrêt immédiat du traitement et une recherche de la cause.

HYPERTENSION

Bien que rare, une augmentation de la tension artérielle a été rapportée chez les femmes sous COCs. Chez les patientes hypertendues, ayant des antécédents d'hypertension ou une hypertension liée à une pathologie (incluant certaines pathologies rénales), une autre méthode contraceptive devra être utilisée. En cas d'utilisation de COCs chez ces patientes, un suivi médical rapproché est recommandé et le contraceptif sera arrêté en cas d'augmentation significative de la tension artérielle.

AUTRES :

- Une attention particulière devra être portée aux femmes présentant :
 - des affections métaboliques, telles que diabète non compliqué.
 - une hyperlipidémie (hypertriglycémie, hypercholestérolémie). Les femmes sous COC et ayant été traitées pour hyperlipidémie doivent être étroitement surveillées. Chez une faible proportion de patientes, une hypertriglycémie persistante peut survenir.

- Chez des patientes présentant une hypertrigycéridémie, les préparations contenant des estrogènes peuvent être associées avec de rares mais importantes élévations du taux des triglycérides pouvant être responsables de pancréatites.
- Obésité (indice de masse corporelle = poids/taille² ≥ 30),
- Tumeurs bénignes du sein et dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome),
- Hyperprolactinémie avec ou sans galactorrhée.
- Une surveillance attentive doit être exercée chez les patientes avec des antécédents ou présentant une pathologie connue pour être liée ou se détériorer avec la grossesse ou l'usage de contraceptifs: épilepsie, migraines, otosclérose, asthme, antécédents vasculaires familiaux, varices, herpès gestationis, calculs biliaires, lupus érythémateux disséminé, troubles cardiaques, rénaux ou hépatiques, dépression, hypertension artérielle, chorée, syndrome hémolytique et urémique.
- Les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver les symptômes d'angioedème héréditaire et acquis.
- Lors des essais cliniques, une aménorrhée non liée à une grossesse a été observée dans 7 % des cycles (soit chez 24% des femmes pendant toute la durée des essais cliniques) et 3,6 % des femmes ont eu des cycles aménorrhéiques consécutifs. Lors des essais cliniques, seulement 1% des femmes ont arrêté le traitement en raison de l'aménorrhée.

En cas d'aménorrhée, si Mirelle a été pris selon les recommandations, il n'y aura pas lieu d'interrompre le traitement ou de pratiquer un test de grossesse. Si Mirelle n'a pas été pris selon les recommandations ou si l'aménorrhée survient après une longue période de cycles réguliers, il faudra s'assurer de l'absence de grossesse.

Certaines femmes pourraient avoir une aménorrhée post-thérapeutique (pouvant être associée à une anovulation) ou une oligoaménorrhée, en particulier lorsque ce type de symptomatologie était préexistant. Elles cèdent en général spontanément. En cas de prolongation, avant toute nouvelle prescription, la recherche d'une éventuelle pathologie hypophysaire s'impose.

Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir avec tous les contraceptifs oraux estroprogestatifs, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. Ces saignements irréguliers seront considérés comme significatifs s'ils persistent après environ trois cycles. Si ces saignements persistent ou surviennent après des cycles réguliers, des causes non-hormonales doivent être envisagées, et des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. D'autres mesures diagnostiques peuvent inclure un curetage.

- Des cas de dépression sous COC ont été rapportés. Les femmes sous COCs ayant des antécédents de dépression doivent être étroitement surveillées.
- 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.

- En cas de melasme/chloasma apparu lors d'une grossesse ou sous COCs, il est recommandé d'éviter les expositions solaires pour réduire l'exacerbation de la maladie.
- Les diarrhées et/ou vomissements peuvent diminuer l'absorption des hormones de COC (voir rubrique 4.2).
- Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Mirelle, 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 Mirelle 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.

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.

Les interactions entre l'éthinylestradiol ou le gestodène et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques et tissulaires de l'éthinylestradiol ou du gestodène.

La diminution des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et des irrégularités menstruelles et éventuellement réduire l'efficacité du COC.

Associations déconseillées

* Inducteurs enzymatiques comme : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine, topiramate, felbamate) ; rifabutine ; rifampicine ; griséofulvine et éventuellement millepertuis. Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement. Utiliser de préférence une méthode contraceptive non hormonale.

Lorsqu'ils sont co-administrés avec des contraceptifs oraux estroprogestatifs, beaucoup de médicaments utilisés dans le traitement des infections à VIH (SIDA) ou VHC (hépatite C) (de type inhibiteurs de protéases et inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse) peuvent augmenter ou diminuer les

concentrations plasmatiques de l'estrogène ou du progestatif. Ces changements peuvent avoir une incidence clinique dans certains cas.

Se référer au RCP de chaque spécialité indiquée dans le traitement du VIH ou VHC (inhibiteurs de protéases ou inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse) pour des recommandations spécifiques.

Les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (ex : itraconazole, voriconazole, fluconazole), les macrolides (ex : clarithromycine, erythromycine), le vérapamil, le diltiazem et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrogène, du progestatif ou des deux.

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.

* Etoricoxib : Il a été montré que, prises de manière concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0.035 mg d'éthinylestradiol, des doses quotidiennes de 60 à 120 mg d'etoricoxib augmentaient respectivement de 1,4 à 1,6 fois les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol. Cependant la portée clinique de cette observation n'est pas connue.

* Modafinil : Risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement.

* Flunarizine : risque de galactorrhée par augmentation de la susceptibilité du tissu mammaire à la prolactine par la flunarizine.

* La troléandomycine peut augmenter le risque de cholestase intra-hépatique lors de l'administration concomitante de COCs.

Effets de Mirelle sur les autres médicaments

Les contraceptifs oraux peuvent influencer sur le métabolisme de certains autres médicaments dont les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent en conséquence augmenter (par ex. ciclosporine) ou diminuer (par ex. lamotrigine).

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, entraînant ainsi une augmentation légère (par ex. théophylline) ou modérée (par ex. tizanidine) de leurs concentrations plasmatiques.

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/paritaprevir/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 glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, 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 Mirelle doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement par cette association. Mirelle peut être réinstauré 2 semaines après la fin du traitement par cette association.

L'information sur la prise concomitante d'autres médicaments doit être consultée afin d'identifier d'éventuelles interactions.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament n'est pas indiqué pendant la grossesse.

En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écartier, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes administrés seuls ou en association, en début de grossesse.

Par ailleurs, les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'anciens progestatifs très androgéniques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs plus récents (comme celui présenté dans cette spécialité), nettement moins voire pas du tout androgéniques .

En conséquence, la découverte d'une grossesse sous estroprogestatifs n'en justifie pas l'interruption.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Mirelle (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

L'utilisation de ce médicament par des femmes qui allaitent est déconseillée en raison du passage des estroprogestatifs dans le lait maternel.

En cas d'allaitement, un autre moyen de contraception 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 chez des utilisatrices de COCs :

Pour les effets indésirables graves chez des utilisatrices de COCs, voir rubrique 4.4.

Lors des essais cliniques, des aménorrhées ont été observées chez 15 % des patientes (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquemment (plus de 10%) rapportés par les utilisatrices de Mirelle durant les essais cliniques de phase III et durant le suivi du produit après commercialisation ont été les céphalées incluant les migraines, et les métrorragies /spotting.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation de COCs :

	Fréquent ≥ 1% et < 10%	Peu fréquent ≥ 0.1% et < 1%	Rare ≥0.01% et <0.1%	Très Rare < 0.01%	Fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)				Carcinome hépatocellulaire et tumeurs hépatiques bénignes (par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatique)	
Infections et infestations	Vaginite incluant candidose vaginale				
Troubles du système Immunitaire			Réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes avec de très rares cas d'urticaire, troubles circulatoire et respiratoire sévères	Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé	Exacerbation des symptômes d'un angio-oedème héréditaire et acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Modification de l'appétit (augmentation ou diminution)	Intolérance au glucose	Exacerbation d'une porphyrie	
Troubles psychiatriques	Modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido				
Troubles du système nerveux	Nervosité, étourdissement			Exacerbation d'une chorée	
Troubles oculaires			Irritation par les lentilles de contact	Névrite optique, thrombose vasculaire rétinienne	
Affections vasculaires			Thrombo-embolie veineuse Thrombo-embolie artérielle		
Troubles de l'appareil digestif	Nausée, vomissements, douleur abdominale	Crampes abdominales, ballonnement		Pancréatite	
Troubles hépatobiliaires			Ictère cholestatique	Lithiase biliaire, cholestase ¹ , troubles hépatiques et	

				hépatobiliaires (par exemple : hépatite, fonction hépatique anormale)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Rashs, chloasma (melasm) avec risque de persistance, hirsutisme, alopecie	Erythème noueux	Erythème multiforme	
Affections du rein et des voies urinaires				Syndrome hémolytique urémique	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleur, hypersensibilité, accroissement du volume et sécrétion mammaires, dysménorrhée, modification des règles, ectropion et sécrétion cervicale				
troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rétention hydrique/œdème				
Investigations	Modification du poids (augmentation ou diminution)	Hypertension artérielle, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertryglicéridémie			

¹ L'utilisation de COCs peut aggraver la lithiase biliaire et la cholestase pre-existantes.

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 détails en rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Les symptômes d'un surdosage de contraceptifs chez les adultes et les enfants peuvent être : nausées, vomissements, tension mammaire, vertiges, douleurs abdominales, sensations vertigineuses / fatigue. 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'existe pas d'antidote et le traitement ultérieur doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

PROGESTATIFS ET ESTROGENES EN ASSOCIATIONS FIXES

CODE ATC : G03AA10 (système génito-urinaire et hormones sexuelles)

Estroprogestatif combiné monophasique : Indice de Pearl non corrigé : 0,24 (21 521 cycles)

L'efficacité contraceptive de Mirelle résulte de trois mécanismes actions complémentaires :

- au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire 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 :

Absorption

Administré par voie orale, l'éthinylestradiol est rapidement et complètement absorbé. Après administration de 15 µg, le pic plasmatique de 30 pg/ml est atteint en 1 à 1,5 heures. L'éthinylestradiol subit un effet de premier passage hépatique important, avec d'importantes variations interindividuelles.

La biodisponibilité absolue est d'environ 45 %.

Distribution

Le volume apparent de distribution d'éthinylestradiol est de 15 L/kg et la liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 98%. L'éthinylestradiol induit la synthèse hépatique de SHBG et de CBG. Lors du traitement avec 15 µg d'éthinylestradiol, la concentration plasmatique de SHBG passe de 86 à environ 200 nmol/L.

Biotransformation

L'éthinylestradiol est complètement métabolisé (la clairance plasmatique des métabolites est d'environ 10 ml/min/kg). Les métabolites sont excrétés dans les urines (40%) et dans les fécès (60%).

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2, de même qu'un inhibiteur suicide des CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

Elimination

La demi-vie d'élimination de l'éthinylestradiol est d'environ 15 heures. Seule une faible fraction d'éthinylestradiol est excrétée sous forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés au niveau urinaire et biliaire avec un ratio de 4/6.

Conditions d'équilibre

L'équilibre est atteint pendant la deuxième moitié du cycle de traitement et il existe une accumulation des concentrations sériques d'éthinylestradiol par un facteur de 1,4 à 2,1.

Gestodène :

Absorption

Administré par voie orale, le gestodène est rapidement et complètement absorbé. La biodisponibilité absolue est d'environ 100%. Après une prise unique de 60µg, le pic plasmatique de 2 ng/ml est atteint en environ 1 heure. Les concentrations plasmatiques sont fortement dépendantes des concentrations de SHBG.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 1,4 L/kg après une prise unique de 60 µg. Le gestodène est lié pour 30% à l'albumine plasmatique, et pour 50 à 70% à la SHBG.

Biotransformation

Le gestodène est complètement métabolisé. La clairance métabolique est d'environ 0,8 ml/kg/min après une dose unique de 60 µg. Les métabolites non actifs sont excrétés dans l'urine (60%) et dans les fécès (40%).

Elimination

La demi-vie d'élimination apparente est d'environ 13 heures. Elle est prolongée à 20 heures lorsque le gestodène est administré de façon concomitante avec l'éthinylestradiol.

Conditions d'équilibre

Après administration répétée de l'association avec éthinylestradiol, les concentrations plasmatiques sont augmentées par un facteur de 2 à 4.

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 à long terme et à des doses itératives n'indiquent aucun pouvoir cancérigène ; cependant il importe de rappeler que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir le développement de certains tissus et 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 mutagénèse ne révèlent aucun potentiel mutagène de l'éthinylestradiol et du gestodène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé jaune pâle (actif) :

lactose monohydraté,
cellulose microcristalline,
stéarate de magnésium,
polacrilline potassique,
OPADRY jaune YS-1-6386-G [hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge(E172)],
macrogol 1450,
cire E (cire montaneglycol).

Comprimé blanc (placebo) :

lactose monohydraté,
cellulose microcristalline,
stéarate de magnésium,
polacrilline potassique,
OPADRY blanc Y-5-18024-A [hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane (E171),
macrogol 400],
macrogol 1500,
cire E (cire montaneglycol).

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

34 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

24 comprimés jaune pâle et 4 comprimés blancs sous plaquette (PVC/Aluminium)
Les emballages sont: 1x28, 3x28 en 6x28.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières

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

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

8. NUMERO D'AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique :	BE212222	
Luxembourg:	2010049761	
	1x 28 comprimés	0284371
	3x 28 comprimés	0284385
	6x 28 comprimés	0715131

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

Date de première autorisation :	8 mai 2000
Date de renouvellement de l'autorisation :	16 octobre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 07/2024