

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT :

dienille[®], comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Diénogest 2.000 mg

Éthinylestradiol 0.030 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE :

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés blancs ou blanc cassé, ronds, biconvexes.

4. DONNEES CLINIQUES :

4.1. Indications thérapeutiques :

- Contraception hormonale.

- Traitement de l'acné légère à modérée, réfractaire au traitement local, uniquement pour les femmes désirant une contraception orale et sans contre-indications vis à vis des contraceptifs oraux combinés (COC).

4.2. Posologie et mode d'administration :

Mode d'emploi de dienille[®] :

Les comprimés pelliculés doivent être pris au même moment chaque jour (éventuellement avec une boisson), en respectant l'ordre indiqué sur la plaquette. Prendre un comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs. Commencer la plaquette suivante après un arrêt de 7 jours, pendant lequel se produit habituellement une hémorragie de privation. Celle-ci débute généralement 2 ou 3 jours après la prise du dernier comprimé. Il est possible que cette hémorragie de privation ne soit pas terminée au moment d'entamer la plaquette suivante.

Comment commencer dienille[®]?

Absence de contraception hormonale antérieure (le mois précédent) :

Un comprimé pelliculé doit être pris en commençant le 1er jour du cycle menstruel (le premier jour des règles).

Remplacement d'un contraceptif combiné (contraceptif oral combiné, anneau vaginal, timbre transdermique) à une contraception orale :

La prise de dienille[®] doit commencer soit le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés ou la période de prise des comprimés placebo, soit le lendemain de la prise du dernier comprimé du COC précédent. En cas de remplacement d'un anneau vaginal ou d'un timbre transdermique, la prise de dienille[®] doit commencer le jour du retrait ou au plus tard à la date prévue de la prochaine application.

En cas de remplacement d'une préparation progestative seule (minipilule, injection, implant) ou d'un dispositif intra-utérin libérant un progestatif (DIU) :

Les contraceptifs oraux combinés peuvent être pris à tout moment en remplacement des minipilules à progestatif seul. En cas d'utilisation d'implants ou de DIU, la prise de COC peut commencer le jour du retrait. Les femmes utilisant un contraceptif injectable peuvent débiter la prise des comprimés à la date prévue de l'injection suivante. Dans tous ces cas, des précautions contraceptives supplémentaires seront nécessaires pendant les 7 premiers jours.

Mode d'emploi après un avortement du premier trimestre

La prise des comprimés peut débiter immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de recourir à des précautions contraceptives supplémentaires.

Mode d'emploi après un accouchement ou un avortement du deuxième trimestre :

La prise des comprimés peut commencer 21 à 28 jours après l'accouchement ou l'avortement du deuxième trimestre. En cas de retard dans la prise des comprimés, des précautions contraceptives supplémentaires (par exemple, méthodes de barrière) seront nécessaires pendant les 7 premiers jours. Cependant, en cas de rapports sexuels antérieurs à cette première

prise, la possibilité d'une grossesse doit d'abord être exclue ou le début de la prise des comprimés reporté au cycle menstruel suivant.

Durée de l'administration :

Dienille peut être utilisé tant qu'une méthode de contraception hormonale est souhaitable, et pour autant qu'il n'y ait pas de contre-indication en termes de santé de la patiente.

L'utilisation de dienille® pendant l'allaitement :

Voir rubrique 4.6

Conseils en cas d'oubli de pilule :

En cas de retard inférieur à 12 heures dans la prise d'un comprimé, aucune précaution n'est nécessaire ; celui-ci doit être pris le plus tôt possible et les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.

En cas de retard supérieur à 12 heures, la protection contraceptive peut être réduite. Dans ce cas, il est nécessaire de suivre les règles suivantes :

1. La prise des comprimés ne doit pas être interrompue plus de 7 jours.
2. Afin d'obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, les comprimés devront être pris sans interruption pendant 7 jours.

Dans le cadre de la pratique quotidienne, les conseils suivants pourront en conséquence être donnés :

Première semaine :

La patiente doit prendre le dernier comprimé oublié, même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour, puis continuer de prendre les comprimés au moment habituel. Des précautions contraceptives supplémentaires (par ex. préservatif) seront nécessaires pendant les 7 jours suivants. Cependant, si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, le risque de grossesse est avéré. 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 de l'intervalle sans pilule.

Deuxième semaine :

La patiente doit prendre le dernier comprimé oublié, même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour, puis continuer à prendre les comprimés au moment habituel. Si les comprimés ont été pris régulièrement pendant les 7 jours précédant l'oubli, il n'est pas nécessaire de recourir à des précautions contraceptives supplémentaires. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, ou si les comprimés n'ont pas été pris régulièrement, des précautions contraceptives supplémentaires sont nécessaires pendant les 7 jours suivants.

Troisième semaine :

Pendant cette période, le risque d'une contraception insuffisante est extrêmement élevé en raison de la proximité de l'arrêt de 7 jours. Cependant, un certain niveau de contraception peut être assuré en ajustant les modalités de prise des comprimés. En suivant les règles décrites ci-après, il n'est pas nécessaire de prendre des précautions contraceptives supplémentaires si les comprimés ont été pris régulièrement pendant les 7 jours précédant l'oubli. Dans le cas contraire, il convient de suivre la première règle et de prendre des précautions contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours suivant l'oubli.

1. La patiente doit prendre le dernier comprimé oublié, même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour, puis continuer de prendre les comprimés au moment habituel.

La plaquette suivante doit être entamée dès la fin de la précédente, c'est-à-dire sans arrêt entre les deux plaquettes. Il est peu probable que la patiente ait une hémorragie de privation avant la fin de la seconde plaquette mais elle peut présenter un léger saignement vaginal ou une métrorragie pendant la période de prise des comprimés.

2. La deuxième possibilité est qu'elle arrête la plaquette déjà entamée, à condition d'observer un arrêt de 7 jours dans la prise des comprimés (en comptant les jours d'oubli des comprimés). Elle peut ensuite commencer une nouvelle plaquette.

En cas d'oubli de plusieurs comprimés de la plaquette en cours et en absence d'une hémorragie de privation pendant la période d'arrêt, le risque de grossesse ne peut pas être exclu.

Troubles gastro-intestinaux :

En cas de vomissements ou de diarrhée dans les 3 ou 4 heures après la prise du comprimé, il se peut que celui-ci n'ait pas été correctement absorbé par l'organisme. Dans ce cas, un autre comprimé doit être pris dès que possible. Si plus de 12 heures se sont écoulées, il convient d'appliquer les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés (voir rubrique 4.2). Si la patiente ne souhaite pas modifier l'ordre de prise des comprimés de sa plaquette actuelle, il lui faut alors prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette.

Retarder ou modifier l'arrivée des règles :

Les saignements survenant à la fin de la plaquette peuvent être retardés en prenant les comprimés de dienille® sans respecter l'intervalle d'arrêt qui précède la plaquette suivante. Au cours de la prise des comprimés de la seconde plaquette, des spotting ou métrorragies peuvent survenir. À la fin de la seconde plaquette, une période d'arrêt de 7 jours doit s'écouler, puis dienille® peut à nouveau être pris normalement.

Il est possible de commencer le cycle menstruel un autre jour de la semaine en raccourcissant l'intervalle d'arrêt autant que nécessaire. Cependant, plus l'intervalle entre deux plaquettes est court, plus le risque de survenue de spotting ou de métrorragies lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important. (Comme pour le décalage d'un cycle menstruel).

Retarder l'hémorragie de privation :

L'utilisatrice peut retarder l'hémorragie de privation en continuant à prendre des comprimés en entamant directement la deuxième plaquette de dienille sans respecter de période sans comprimés. L'hémorragie peut être retardée aussi longtemps que la patiente le souhaite, mais pas au-delà de la deuxième plaquette. Après la période habituelle de 7 jours sans comprimés qui suit, la patiente peut reprendre l'utilisation de dienille® normalement.

4.3. Contre-indications :

En cas de persistance de maladies et états de santé suivant(e)s, l'utilisation de contraceptifs oraux combinés est contre-indiquée. En cas de première apparition des maladies indiquées ci-après, pendant la prise des comprimés contraceptifs combinés, celle-ci doit être immédiatement interrompue. L'utilisation de dienille® est contre-indiquée dans les cas suivants :

- allergie à l'une des substances actives ou à l'un des excipients du comprimé énumérés au point 6.1
- présence d'une thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ou antécédents de thrombose veineuse ;
- présence ou antécédents d'une thrombose artérielle (accident vasculaire cérébral, crise cardiaque), y compris en présence d'évènements prodromiques (tels qu'angine de poitrine et accident ischémique transitoire) ;
- en présence d'un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de thrombose artérielle :
 - diabète sucré avec atteinte vasculaire ;
 - hypertension sévère ;
 - dyslipidémie sévère ;
 - facteurs biochimiques pouvant indiquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle comprenant une résistance à la protéine C activée (PCA), une hyperhomocystéinémie, un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine B, des anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipines, lupus anticoagulants) ;
- tabagisme (voir rubrique 4.4)
- affection hépatique active sévère ou antécédents d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation de tests de la fonction hépatique ;
- tumeur hépatique active (bénigne ou maligne) ou antécédents de tumeur hépatique ;
- tumeurs stéroïdo-dépendantes, connues ou suspectées, (tumeurs des organes génitaux ou du sein) ;

- saignements vaginaux d'origine inconnue ;
- antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux ;
- - pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ;
- insuffisance rénale sévère ou aiguë.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Mises en Garde :

Si l'un des effets indésirables cités ci-après est observé, les bénéficiaires de l'utilisation d'un contraceptif oral combiné devront être évalués par rapport aux éventuels risques auxquels chaque femme sera exposée et la patiente devra en être informée avant de commencer son traitement.

La patiente doit être informée qu'en cas de survenue, d'aggravation ou d'exacerbation de tout effet indésirable, elle devra immédiatement consulter un médecin. Ce dernier décidera ensuite si la patiente peut poursuivre ou non la prise du dienille®

Maladies vasculaires :

En raison de la possibilité d'atteintes graves pour la santé (voir rubrique 4.8) et de la persistance des facteurs de risque (tels que varices, phlébite et thrombose à un stade avancé, présence de maladies cardiaques, obésité, troubles de la coagulation), l'utilisation d'un contraceptif oral combiné doit être comparé aux risques avant de commencer la prise du produit.

L'utilisation de tout contraceptif oral combiné (COC) augmente le risque de thromboembolie veineuse (TEV). Cette augmentation du risque de TEV est maximale au cours de la première année d'utilisation d'un COC. Il reste cependant inférieur au risque de TEV associé à la grossesse, lequel est estimé à 60 pour 100 000 grossesses. La TEV peut avoir une issue fatale dans 1 à 2 % des cas. Les effets de dienille® sur le risque de TEV ne sont pas connus par rapport aux autres COC.

Des études épidémiologiques ont montré que l'incidence de la TEV chez les utilisatrices de contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène (<50 µg Éthinylestradiol) était comprise entre 20 et 40 cas pour 100 000 années-femme, mais que cette estimation du risque variait en fonction de la dose de progestatif. Pour les non utilisatrices, l'incidence est de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femme.

Les études épidémiologiques ont également associé l'utilisation des COC avec un risque accru de thromboembolie artérielle (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).

L'incidence de la TEV chez les utilisatrices de contraceptifs oraux contenant 30 µg d'Éthinylestradiol et du Lévonorgestrel est de 20 cas pour 100 000 années-femme. Les études n'ont pas révélé de données concernant les différents risques associés à l'utilisation de Diénogest/Éthinylestradiol comparé aux contraceptifs contenant du Lévonorgestrel.

Chez les utilisatrices de COC, il est très rare de rencontrer des cas de thromboses survenant dans d'autres vaisseaux sanguins, tels que veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes. Il n'existe pas de consensus concernant l'association de la survenue de ces événements et l'utilisation de contraceptifs oraux combinés.

Les symptômes de thrombose artérielle ou veineuse sont les suivants :

- douleurs inhabituelles ou œdèmes d'une/des jambe(s) ;
- douleur thoracique aiguë et soudaine pouvant atteindre le bras gauche ;
- dyspnée soudaine ;
- toux soudaine ;
- toute céphalée sévère, prolongée et inhabituelle ;
- perte soudaine, partielle ou totale de la vision ;
- diplopie ;
- trouble de l'élocution ou aphasie ;
- vertige ;
- collapsus associé ou non à une crise d'épilepsie focale ;

- faiblesse ou engourdissement très marqué touchant soudainement un côté ou une partie du corps ;
- troubles moteurs ;
- syndrome abdominal aigu.

Pour les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés le risque de complications thromboemboliques veineuses augmente avec :

- l'âge ;
- des antécédents familiaux de thromboembolie veineuse (chez un frère, une sœur ou un parent relativement jeunes). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente doit prendre conseil auprès d'un spécialiste avant de décider d'utiliser un quelconque contraceptif oral combiné ;
- l'immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale majeure, toute opération au niveau des jambes ou tout traumatisme important. Dans ces situations, il est recommandé d'arrêter la prise de contraceptifs oraux combinés (au moins quatre semaines à l'avance dans le cas d'une intervention chirurgicale électorale) et de ne les reprendre que deux semaines après remobilisation complète. Si l'arrêt du contraceptif oral combiné n'a pas été possible au moment voulu, un traitement prophylactique de la thrombose s'impose ;
- l'obésité (indice de masse corporelle $>30 \text{ kg/m}^2$).

Il n'existe pas de consensus sur le rôle éventuel des varices et d'une thrombophlébite superficielle dans la survenue ou la progression de la thrombose veineuse profonde.

Pour les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés, le risque de complications thromboemboliques artérielles augmente avec :

- l'âge ;
- la dyslipoprotéïnémie ;
- l'hypertension ;
- les cardiopathies valvulaires ;
- la fibrillation auriculaire ;
- la migraine ;
- des antécédents familiaux (thromboembolie artérielle chez un frère, une sœur ou un parent relativement jeunes). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente doit prendre conseil auprès d'un spécialiste avant de décider d'utiliser un quelconque COC ;
- l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2) ;
- le tabagisme : le tabac augmente le risque des effets indésirables cardiovasculaires graves (tels que crise cardiaque, AVC) des contraceptifs oraux. Le risque s'accroît encore plus avec l'âge et en cas de tabagisme important.

Il est fortement recommandé aux femmes de plus de 35 ans utilisant des contraceptifs oraux de ne pas fumer. Si la patiente refuse d'arrêter de fumer, d'autres méthodes de contraception sont à envisager, surtout en présence d'autres facteurs de risque.

La présence d'un ou plusieurs facteur(s) de risque graves susceptibles d'entraîner l'apparition de troubles veineux ou artériels pourrait contre-indiquer l'utilisation du médicament. Le démarrage d'un traitement anticoagulant est également à envisager. Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux combinés doivent être informées qu'en cas d'apparition de signes de thrombose, elles doivent immédiatement consulter un médecin. En cas de thrombose suspectée ou diagnostiquée, la prise de COC doit être arrêtée et des méthodes de contraceptions alternatives doivent être utilisées en raison de l'effet tératogène sur l'embryon des anticoagulants (dérivés de coumarine). Il convient également de noter que le risque de thromboembolie augmente lors de puerpéralité (voir rubrique 4.6).

Les autres maladies associées à des événements indésirables vasculaires sont les suivantes : diabète sucré, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse).

Une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des migraines pendant l'utilisation de contraceptifs oraux combinés (prodrome éventuel d'un accident vasculaire cérébral) peut imposer l'arrêt immédiat du contraceptif oral combiné.

Cancer :

Certaines études ont rapporté une augmentation du risque du cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices à long terme des contraceptifs oraux combinés mais une controverse persiste sur l'importance réelle de cette constatation par rapport à certains facteurs de confusion (comme le comportement sexuel, l'incidence de l'infection par le virus du papillome humain, etc.). Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existait un risque relatif légèrement plus élevé (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein pendant la période d'utilisation des contraceptifs oraux combinés. Cette augmentation de risque s'atténuant dans les 10 ans qui suivent l'arrêt de l'utilisation. Voir la rubrique 4.8. pour plus d'information.

Le cancer du sein est hormono-dépendant. Certaines conditions comme des menstrues précoces, une ménopause tardive (après 52 ans), une femme nullipare, un cycle anovulatoire, etc. sont depuis longtemps reconnues comme facteurs de risque dans le développement du cancer du sein. Ces facteurs de risque permettent d'envisager une éventuelle influence hormonale sur la pathogénèse du cancer du sein. Les récepteurs hormonaux jouent également un rôle important au niveau de la biologie tumorale du cancer du sein. Certains de ces récepteurs induisent des facteurs de croissance tels que le facteur de croissance transformant alpha (TGF-alpha).

Les œstrogènes et les progestagènes ont une influence sur la prolifération des cellules du cancer du sein. Ce qui constitue d'ailleurs l'explication biologique de la tumeur dans le traitement pharmaceutique du cancer du sein post-ménopause avec récepteurs positifs. Plusieurs études épidémiologiques portant sur la relation entre les contraceptifs oraux combinés et le cancer du sein démontrent que le développement du cancer du sein chez les femmes d'âge moyen est lié à l'utilisation précoce et prolongée des contraceptifs oraux combinés. Cette association ne constituant cependant qu'un facteur parmi d'autres facteurs possibles.

Des tumeurs bénignes ou, très rarement, malignes ont été observées en de rares occasions chez les utilisatrices à long terme de contraceptifs oraux. Dans des cas isolés, ces tumeurs étaient à l'origine des saignements abdominaux menaçant le pronostic vital.

Une tumeur hépatique doit être considérée dans les diagnostics différentiels lorsque les symptômes suivants sont observés : douleur abdominale haute, hépatomégalie ou signes d'hémorragie intra-abdominale.

Autres maladies :

Si la patiente présente des antécédents d'hypertriglycéridémie ou des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, l'utilisation de contraceptifs oraux combinés peut accroître le risque de survenue de pancréatite.

Bien qu'une augmentation de la pression artérielle soit répandue chez les femmes prenant des contraceptifs oraux combinés, l'hypertension clinique reste rare. Cependant, si une hypertension survient pendant la prise de contraceptifs oraux combinés, il est impératif d'arrêter le traitement contraceptif et de prendre des mesures pour faire baisser la pression artérielle. Après traitement efficace de l'hypertension, il est possible de reprendre les contraceptifs oraux combinés si le médecin juge que c'est sans danger.

Si, au cours de l'utilisation d'un COC chez une patiente avec des antécédents d'hypertension, des valeurs constamment élevées de tension artérielle ou une augmentation significative de celle-ci ne répondent pas de manière satisfaisante au traitement anti-hypertensif, le COC doit être retiré. Lorsque cela est nécessaire, il est possible de reprendre un COC si les valeurs normo-tendues sont atteintes avec un traitement antihypertenseur.

Bien qu'aucune relation de causalité n'ait été prouvée, les maladies/états de santé suivant (e)s s'aggravent avec l'utilisation de contraceptifs oraux combinés ou une grossesse : jaunisse et/ou prurit cholestatique, calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès de gestation, déficience auditive provoquée par une otospongiose de l'oreille moyenne.

En présence d'une maladie hépatique active ou chronique, l'utilisation de contraceptifs oraux combinés doit être suspendue jusqu'à ce que les tests de la fonction hépatique soient normaux. En cas de survenue de jaunisse, causée par la grossesse ou l'utilisation de stéroïdes, ou d'apparition de prurit cholestatique, l'utilisation de contraceptifs hormonaux doit être arrêtée. Les contraceptifs oraux combinés peuvent diminuer la tolérance au glucose et augmenter le besoin en insuline sur les tissus périphériques, cependant, il n'est généralement pas nécessaire de modifier le régime de traitement antidiabétique chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés. Leur état doit néanmoins être surveillé de près, particulièrement lorsqu'elles commencent le traitement contraceptif.

Des cas de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés.

Un chloasma peut parfois apparaître, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma de grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil ou aux rayonnements ultraviolets lorsqu'elles prennent des COC.

Chez les femmes présentant un angio-œdème héréditaire, des œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes de l'œdème. Des cas d'aggravation de dépression endogène ou d'épilepsie ont été rapportés lors de l'utilisation de COC.

L'utilisation d'œstrogènes chez la jeune fille peut causer la fermeture prématurée de l'épiphyse avec pour conséquence une taille réduite à l'âge adulte.

Les contraceptifs contenant un progestatif peuvent présenter des propriétés antagonistes de l'aldostérone qui joue un rôle important sur le taux de potassium.

Examens médicaux :

Avant de commencer ou de reprendre dienille[®], l'examen de la patiente doit inclure un interrogatoire complet sur ses antécédents médicaux, personnels et familiaux. Une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen clinique doit être réalisé en fonction des informations qui figurent dans cette rubrique et dans les rubriques 4.3 et 4.4. Les utilisatrices de dienille[®] sont encouragées à lire attentivement la notice et à suivre les conseils donnés. La fréquence et la nature des examens médicaux doivent être basées sur la pratique clinique habituelle et être adaptées en fonction de chaque femme.

Les patientes doivent être informées que la pilule ne protège pas du VIH (SIDA) ni des autres maladies sexuellement transmissibles.

Un examen médical périodique est également important car certaines contre-indications ou certains facteurs de risques peuvent apparaître au début de l'utilisation de COC.

Diminution de l'efficacité :

Dans certaines circonstances, l'efficacité des contraceptifs oraux combinés peut être réduite : si par exemple, la patiente ne prend pas ses comprimés de façon régulière, en cas de vomissements ou de diarrhées sévères (voir rubrique 4.2) ; ou en raison de l'interaction avec d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

Augmentation des ALAT

Une augmentation des ALAT de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été rapportée chez des patientes traitées contre l'infection au virus de l'hépatite C avec des médicaments à base de ombitasvir/du paritaprèvir/du ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine, et utilisant une contraception hormonale contenant de l'éthinylestradiol lors d'essais cliniques.

Modification du cycle menstruel :

Les contraceptifs oraux combinés peuvent provoquer des saignements irréguliers (spottings ou métrorragies), en particulier lors des premiers mois de traitement. Par conséquent, avant de rechercher toute autre cause de saignements irréguliers, il est nécessaire d'attendre, trois cycles en général, que l'équilibre hormonal s'établisse.

En cas de saignements irréguliers après un cycle normal, ou en cas de saignements persistants, il faut exclure les causes non hormonales telles qu'une grossesse ou une tumeur maligne en pratiquant éventuellement un curetage diagnostique.

L'hémorragie de privation peut parfois être absente. Si les comprimés pelliculés ont été pris correctement (conformément à la rubrique 4.2), une grossesse est très peu probable. Si l'hémorragie de privation ne se produit pas à la fin de la deuxième plaquette ou si la patiente n'a pas suivi les conseils indiqués ci-dessus, la possibilité d'une grossesse doit être écartée avant de commencer la plaquette suivante.

Des interactions métaboliques à l'origine d'une augmentation de la clairance des stéroïdes sexuels peuvent provoquer des métrorragies ou diminuer l'efficacité contraceptive (voir rubrique 4.5).

L'herbe médicinale millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doit pas être prise en parallèle avec dienille® car elle pourrait éventuellement entraîner une perte de l'effet contraceptif (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient du lactose, du glucose et de la lécithine de soja. Ce médicament est contre-indiqué chez les patientes présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, une malabsorption du glucose et du galactose ou les patientes allergiques à l'arachide et au soja.

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

Interactions avec d'autres médicaments

Certains médicaments entraînent une augmentation de la clairance des stéroïdes sexuels, ce qui peut provoquer des métrorragies ou la perte de l'effet contraceptif. Cet effet a été prouvé avec les hydantoïnes, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine et la rifampicine. La rifabutine, l'éfavirenz, la névirapine, l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, le ritonavir, le nelvinafir, la griséofulvine et les produits de phytothérapie contenant du millepertuis (*hypericum perforatum*) sont également suspectés. Ces médicaments favorisent l'induction des enzymes hépatiques.

Certains antibiotiques (tels que l'ampicilline ou la tétracycline) ont été suspectés de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux combinés. La cause de cet effet indésirable n'est pas encore connue.

Les femmes prenant l'un des médicaments mentionnés ci-dessus pendant une courte période (jusqu'à une semaine) doivent prendre des précautions contraceptives supplémentaires (par ex. méthode de barrière), pendant toute la durée du traitement associé, prolongée d'une période de 7 jours après son arrêt.

En cas de traitement par la rifampicine, les mêmes précautions s'appliquent mais la contraception supplémentaire (méthode de barrière) doit être poursuivie 4 semaines après l'arrêt du traitement.

Si l'administration du traitement concomitant va au-delà de la fin de la plaquette du contraceptif oral, la plaquette suivante doit être commencée sans respecter l'intervalle entre deux plaquettes.

La dose de stéroïdes contraceptifs doit être augmentée pendant des traitements à long terme avec des médicaments inducteurs des systèmes enzymatiques hépatiques. Si la dose produit des effets indésirables (par ex. saignements irréguliers), ou si elle semble inefficace, une autre méthode de contraception non hormonale doit être utilisée.

Les contraceptifs oraux peuvent affecter le métabolisme de certaines autres substances actives. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent soit augmenter (par ex. cyclosporine) soit diminuer (par ex. lamotrigine). Le composant progestatif peut interagir avec les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les diurétiques d'épargne potassique, les antagonistes de l'aldostérone et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Dans des études in vitro, le DiénoGEST n'a pas inhibé le système enzymatique du cytochrome-P450 à la dose appliquée, aucune interaction n'est donc envisagée avec d'autres médicaments à partir de ce système.

Tests de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, notamment : les paramètres biochimiques du foie, de la thyroïde, de la fonction des glandes surrénales et de la fonction rénale, des taux plasmatiques des protéines (telles que la transcortine) et des fractions des lipides et des lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone ainsi que ceux de la coagulation sanguine et de la fibrinolyse. Cependant, ces changements restent dans la limite des valeurs normales.

Remarque : Il convient de consulter la fiche d'information thérapeutique des médicaments concomitants afin d'identifier d'éventuelles interactions.

4.6. Grossesse et allaitement :

dienille® est contre-indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse survient pendant l'utilisation d'un contraceptif oral, celui-ci doit être arrêté immédiatement. Des études épidémiologiques approfondies ont démontré que la descendance de femmes prenant des contraceptifs oraux combinés avant leur grossesse n'est pas exposée à un risque plus élevé de malformations congénitales et que les contraceptifs oraux combinés n'ont aucun effet tératogène sur le bébé lorsqu'ils ont été pris avant et en début de grossesse. Ces études n'ont pas été réalisées avec dienille®.

Les informations sur l'utilisation de dienille® pendant la grossesse étant limitées, il est impossible d'identifier ses effets nocifs sur la grossesse ou sur le fœtus et sur le nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique n'est disponible à ce sujet.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction pendant la grossesse et l'allaitement (voir la rubrique 5.3). Les effets sur les humains sont inconnus. Selon les études disponibles, la prise de contraceptifs oraux combinés pendant la grossesse ne présente pas d'effets tératogènes.

L'utilisation de contraceptifs oraux combinés pendant l'allaitement peut entraîner une diminution de la quantité de lait produit et une modification de sa composition. Des quantités infimes de substances actives et/ou d'excipients sont excrétées avec le lait, pouvant produire un effet nocif sur le nouveau-né. Il est recommandé aux mères qui allaitent de ne pas prendre dienille®.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

4.8 Effets indésirables :

L'utilisation de contraceptifs oraux combinés augmente le risque de thromboembolie veineuse et artérielle (par ex. thrombose veineuse, embolie pulmonaire, AVC, infarctus). Certains facteurs tels que le tabagisme, l'hypertension, les troubles de la coagulation du sang et du métabolisme lipidique, l'obésité sévère, les varices, la phlébite avancée et la thrombose peuvent augmenter le risque de thromboembolie veineuse et artérielle. Pour les effets indésirables les plus graves chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés, voir la rubrique 4.4.

Dans le tableau suivant, les effets indésirables des comprimés de DiénoGEST 2 mg / Éthinylestradiol 0,03 mg sont présentés par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences des effets indésirables observés au cours des essais cliniques réalisés avec les comprimés de DiénoGEST 2 mg / Éthinylestradiol 0,03 mg, sont présentées ci-après (un total de 3 590 femmes ont participé à ces études) ; l'apparition de ces effets indésirables peut être associée à l'utilisation de dienille®. Tous les effets indésirables étant plus rares que 1/10, aucun d'entre eux n'a été classé comme « très fréquent ».

La convention suivante a été utilisée pour la classification de la fréquence des effets indésirables :

Fréquent : dans plus d'1 cas sur 10 femmes traitées

Peu fréquent : entre 1 et 10 cas sur 1000 femmes traitées

Rare : entre 1 et 10 cas sur 100 femmes traitées

Très fréquent : entre 1 et 10 cas sur 10000 femmes traitées

Très rare : dans moins d'1 cas sur 10 000 femmes traitées, y compris les cas sporadiques et ceux dont la fréquence est inconnue.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études menées avec Diénogest 2 mg / Éthinylestradiol 0,03 mg dienille® :

Système organique	Fréquence des effets indésirables		
	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système nerveux	Céphalée	Migraine, crampes dans les Jambes	
Affections psychiatriques		Humeur dépressive, nervosité	Anorexie, baisse de la libido, réactions agressives, indifférence
Affections oculaires		Affections ophtalmologiques	Modification de la vision, conjonctivite, intolérance aux lentilles de contact
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Difficulté à entendre
Affections cardiaques		Augmentation ou diminution de la pression artérielle	Augmentation de la fréquence cardiaque, troubles cardiaques
Affections vasculaires		Maladies vasculaires	Thrombophlébite, thrombose / embolie pulmonaire, hématome, maladies vasculaires cérébrales
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Sinusite, asthme, infections respiratoires hautes
Affections gastro intestinales	Douleurs abdominales	Nausée, vomissements,	Diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné/dermatite acnéique, exanthème eczéma, troubles cutanés, chloasma, perte de cheveux.	Érythème multiforme, prurit
Affections endocriniennes			Hypertrichose, virilisme
Affections du rein et des voies urinaires		Infections des voies urinaires	
Affections des organes de reproduction et du sein	Tensions ou douleur des seins	Saignements irréguliers absence d'hémorragie de privation, dysménorrhée, augmentation du volume des seins, développement de kystes ovariens, dyspareunie, vaginite, vulvovaginite, modification des sécrétions vaginales	Hypoménorrhée, mastite, maladies fibrokystiques du sein, sécrétions au niveau des seins, léiomyome, endométrite, salpingite
Infections et infestations		Candidose vaginale ou autres mycoses	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Bouffées de chaleur, fatigue/faiblesse, indisposition, douleurs dorsales, changements de poids, augmentation de l'appétit, œdème	Réactions allergiques, symptômes pseudo-grippaux

Chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

- thromboembolie veineuse ou artérielle ; - hypertension ; - tumeurs du foie ;
- développement ou aggravation de maladies liées à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès de gestation, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, jaunisse cholestatique ; - chloasma.

Le risque de cancer du sein est légèrement plus élevé chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés. Cependant, le risque d'apparition d'un cancer du sein avant l'âge de 40 ans étant peu élevé, le risque de cancer du sein est faible par rapport au risque global. Voir les rubriques 4.3 et 4.4. pour plus d'information.

Chez les femmes présentant un angio-oedème héréditaire, des œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes de l'œdème. Voir les rubriques 4.3 et 4.4. pour plus d'information.

4.9 Surdosage :

La toxicité orale aiguë du Diénogest et de l'Éthinylestradiol est faible. Si un jeune enfant prend une très grande quantité de dienille[®], il est peu probable que celui-ci présente des signes de toxicité. Un surdosage peut provoquer des nausées, des vomissements et, chez les jeunes filles, des spotting de privation. Aucun traitement particulier n'est nécessaire. En cas de besoin, un traitement symptomatique doit être prescrit.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

5.1 Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmaco-thérapeutique : progestatifs et œstrogènes, association fixe, code ATC : G03FA15.

dienille[®] est un contraceptif oral combiné avec effet anti-androgène ; il est composé d'un œstrogène, l'Éthinylestradiol et d'un progestagène, le Diénogest.

Les propriétés contraceptives de dienille[®] reposent sur différents facteurs. Son principal mécanisme d'action est l'inhibition de l'ovulation et une modification de la glaire cervicale. Une étude d'observation à grande échelle a révélé un indice de Pearl non corrigé de 0,14 et un indice de Pearl corrigé de 0,09.

L'effet anti-androgène de l'association Éthinylestradiol/Diénogest repose notamment sur la réduction du taux sérique d'androgènes. Une étude multicentrique portant sur 1 040 patientes âgées entre 16 et 40 ans atteintes d'acné papulo-pustuleuse légère à modérée, a démontré que les comprimés pelliculés de Diénogest 2 mg / Éthinylestradiol 0,03 mg, par comparaison avec un COC triphasique de référence contenant de l'Éthinylestradiol et du Norgestimate, ne sont pas moins efficaces quant à l'amélioration du nombre total de lésions et du nombre de lésions inflammatoires après 6 cycles de traitements.

Le diénogest est un dérivé de la Nortestostérone. In vitro, il se lie aux récepteurs de la progestérone avec une affinité 10 à 30 fois inférieure à celle d'autres gestagènes synthétiques. In vivo, le Diénogest n'a pas d'effet androgénique, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significatif.

En monothérapie, le Diénogest inhibe l'ovulation à une dose quotidienne de 1 mg.

Les contraceptifs contenant une dose plus élevée d'Éthinylestradiol (par ex. 50 µg) offrent une bonne protection contre le risque de développement de certains autres cancers (par ex. cancer des ovaires et de l'endomètre). Il n'a pas encore été démontré si les contraceptifs oraux combinés plus faiblement dosés présentaient également cette propriété.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques :

Éthinylestradiol :

Absorption :

L'Éthinylestradiol administré par voie orale est rapidement et complètement absorbé. Les concentrations sériques maximales de DIENILLE[®] (environ 67 pg/mL) sont atteintes entre 1,5 et 4 heures après ingestion du médicament. Après absorption et l'« effet de premier

passage », l'Éthinylestradiol est largement métabolisé et sa biodisponibilité orale est d'environ 44 %.

Distribution :

L'Éthinylestradiol se lie fortement, mais pas spécifiquement, à l'albumine sérique (à 98 % environ) et augmente le taux sérique de la globuline se liant aux hormones sexuelles (SHBG). Le volume apparent de distribution de l'Éthinylestradiol est d'environ 2,8-8,6 l/kg.

Métabolisme :

L'Éthinylestradiol se conjugue dans la muqueuse de l'intestin grêle et dans le foie.

L'Éthinylestradiol est métabolisé par hydroxylation aromatique mais tout une série de dérivés hydroxylés et méthylés est générée sous forme de métabolites libres, de glucuroconjugés ou de sulfoconjugés. Un taux de clairance métabolique d'environ 2,3-7 ml/min/kg a été déterminé.

Élimination :

Le taux sérique de l'Éthinylestradiol diminue en deux phases avec des demi-vies d'1 heure et 10-20 heures, respectivement. Le médicament inchangé n'est pas excrété. Les métabolites de l'Éthinylestradiol sont excrétés dans l'urine et la bile avec un rapport d'excrétion de 4/6 et une demi-vie d'environ 1 jour.

État stable :

L'état de stabilité est atteint lors de la deuxième moitié de la période du traitement lorsque la concentration sérique est deux fois supérieure à celle obtenue après une dose unique.

DiénoGEST :

Absorption :

Le DiénoGEST administré par voie orale est rapidement et complètement absorbé. Les concentrations sériques maximales de dienille® (51 pg/mL) sont atteintes au bout de 2,5 heures. En association avec l'Éthinylestradiol, sa biodisponibilité moyenne est d'environ 96 %.

Distribution :

Le DiénoGEST se lie à l'albumine sérique mais pas à la SHBG ni à la globuline de liaison des corticostéroïdes (CBG). 10 % du taux de médicament ne sont pas liés, et 90 % sont liés à l'albumine de manière non spécifique. Le volume apparent de distribution du DiénoGEST est d'environ 37-45 l.

Métabolisme :

Le DiénoGEST est essentiellement métabolisé par hydroxylation ; cependant la conjugaison joue également un rôle important dans la création de métabolites inactifs d'un point de vue endocrinologique. Ces métabolites sont rapidement éliminés du plasma. Excepté le DiénoGEST non métabolisé, aucune quantité significative de ses métabolites ne peut être détectée dans le plasma humain. Après une dose unique, sa clairance totale (Cl/F) est de 3,6 l/heure.

Élimination :

Le DiénoGEST a une demi-vie de 8,5-10,8 heures. Seule une quantité infime de DiénoGEST est excrétée par voie rénale sous forme inchangée. Après une dose de 0,1 mg/kg, la proportion de l'excrétion rénale et fécale était de 3:1. Après administration orale, 86 % de la dose est éliminée dans les 6 jours ; une grande partie est excrétée dans les premières 24 heures essentiellement dans l'urine.

État stable :

La pharmacocinétique du DiénoGEST n'est pas influencée par la concentration sérique des protéines SHBG. Lorsque le DiénoGEST est administré quotidiennement, sa concentration sérique est multipliée par 1,5 et l'équilibre dynamique est atteint au bout de 4 jours.

5.3 Données de sécurité préclinique :

Les études chez l'animal ont démontré que l'effet de l'Éthinylestradiol et du DiénoGEST se limite aux propriétés pharmacologiques des substances actives.

Les tests de toxicologie de la reproduction avec le DiénoGEST ont révélé des effets gestagènes ordinaires : augmentation des anomalies de pré et post-nidation, prolongation de la période de gestation, augmentation de la mortalité des nouveau-nés. Si l'on administre une dose élevée de DiénoGEST à des animaux vers la fin de la grossesse et pendant l'allaitement, des problèmes

de fertilité des descendants peuvent être observés.

L'Éthinylestradiol est le composant oestrogénique utilisé dans la plupart des contraceptifs oraux combinés. Il est embryotoxique à forte dose et se révèle néfaste pour la différenciation des organes urogénitaux.

Il n'existe pas de données précliniques issues d'études conventionnelles sur la toxicité qui montrent que l'administration répétée du médicament peut représenter un risque particulier de génotoxicité et de cancérogénicité supplémentaires aux risques généralement liés à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés mentionnés précédemment.

Il faut cependant retenir que les hormones sexuelles sont susceptibles de favoriser la croissance des tissus et des tumeurs spécifiquement hormono-dépendants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES :

6.1 Liste des excipients : Noyau : Monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, amidon de maïs, povidone 30, talc. Pelliculage:Opaglos 2 transparent contenant : croscarmellose sodique, glucose, maltodextrine, citrate de sodium dihydraté, lécithine de soja.

6.2 Incompatibilités : Sans objet.

6.3 Durée de conservation : 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation : Température maximale 25 ° C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur : Plaquette thermoformée PVC/PVDC/Aluminium, présentations : 1 x 21 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination : Pas d'exigences particulières. Remarques : + (une croix) Classification : groupe II Uniquement sur prescription médicale (V)

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

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché TITULAIRE DE L'AMM D'ORIGINE : LadeePharma Kft. 1036 Budapest,Lajos u 48-66. E épület, (Magyarország) HONGRIE

8. Fabricant:

LABORATOIRES LEÓN FARMA, S.A. La Vallina s/n. Polígono Industrial Navatejera. 24008 Villaquilambre, León Espagne

9. DISTRIBUTION : BOTTU S.A. 82, allée des Casuarinas Aïn Sebâa 20250 Casablanca

10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : Tableau A (Liste I).

11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 4 février 2013

