

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pauline 2 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2 mg de diénogest.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Comprimés blancs, ronds, d'une largeur de 7,1 mm et d'une hauteur de 3,4 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'endométriose

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie de Pauline est d'un comprimé par jour, sans interruption, à prendre de préférence à heure fixe chaque jour avec une boisson si nécessaire. Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Les comprimés doivent être pris en continu, indépendamment des saignements vaginaux. Lorsqu'une boîte est terminée, la suivante doit être entamée directement, sans interruption.

Le traitement peut être commencé n'importe quel jour du cycle menstruel.

Il faut arrêter l'utilisation de contraceptifs hormonaux avant l'initiation de Pauline. Si une contraception est nécessaire, il est conseillé d'utiliser une méthode non hormonale (par exemple, un préservatif).

En cas d'oubli

L'oubli de comprimés, les vomissements et/ou les diarrhées (survenant dans les 3 à 4 heures après la prise du comprimé) peuvent réduire l'efficacité de Pauline. Si un ou plusieurs comprimés ont été oubliés, la patiente doit prendre un seul comprimé dès qu'elle s'en aperçoit puis poursuivre le traitement le lendemain à l'heure habituelle. De même, tout comprimé non absorbé en raison de vomissements ou d'une diarrhée doit être remplacé par un comprimé unique.

Informations complémentaires concernant les populations particulières

Population pédiatrique

L'utilisation de Pauline n'est pas indiquée chez l'enfant avant la ménarche.

La sécurité et l'efficacité de Pauline ont été étudiées dans un essai clinique non contrôlé pendant 12 mois chez 111 femmes adolescentes (âgées de 12 à 18 ans) avec une endométriose cliniquement suspectée ou confirmée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population gériatrique

Il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation de Pauline en gériatrie.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique

L'utilisation de Pauline est contre-indiquée en cas d'affection hépatique sévère actuelle ou antérieure (voir rubrique 4.3).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale

Aucune donnée n'indique qu'un ajustement posologique soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Mode d'administration

Par voie orale.

4.3 Contre-indications

La liste suivante, issue en partie des informations disponibles concernant les autres préparations à base de progestérone uniquement, récapitule les affections en présence desquelles Pauline ne doit pas être utilisée. Si l'une de ces affections apparaît pendant l'utilisation de Pauline, le traitement doit être immédiatement interrompu.

- Thromboembolie veineuse active
- Affection artérielle et cardiovasculaire, actuelle ou antérieure (p. ex., infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique)
- Diabète sucré avec atteinte vasculaire
- Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, si le bilan hépatique n'est pas revenu à la normale
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
- Cancers hormonodépendants (hormones sexuelles) connus ou suspectés
- Saignement vaginal non diagnostiqué
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Pauline étant une préparation exclusivement progestative, on peut présumer que les mises en garde spéciales et précautions d'emploi des autres préparations exclusivement progestatives sont également valables lors de l'utilisation de Pauline, bien que toutes ces mises en garde et précautions ne reflètent pas les observations effectuées lors des études cliniques portant sur Pauline.

Si l'une des affections/l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous est présent ou s'aggrave, une analyse individualisée des bénéfices/risques devra être réalisée avant de commencer ou de poursuivre le traitement par Pauline.

- *Hémorragies utérines graves*

L'utilisation de Pauline peut aggraver les hémorragies utérines, par exemple chez les femmes atteintes d'adénomyose utérine ou de fibromyomes utérins. Les hémorragies, lorsqu'elles sont abondantes et ininterrompues, peuvent entraîner une anémie (parfois sévère). En cas d'anémie, l'interruption du traitement par Pauline doit être envisagée.

- *Perturbations du cycle menstruel*

La plupart des patientes traitées par Pauline connaissent des perturbations de leur cycle menstruel (voir rubrique 4.8).

- *Troubles vasculaires*

Les études épidémiologiques n'ont mis en évidence que peu d'éléments corroborant une association entre les préparations exclusivement progestatives et l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde ou de

thrombo-embolie cérébrale. Le risque d'accident cardiovasculaire et cérébral semble plutôt lié à l'âge, à l'hypertension et au tabagisme. Chez les femmes hypertendues, les préparations exclusivement progestatives peuvent augmenter légèrement le risque d'AVC.

Certaines études indiquent une légère augmentation potentielle, mais non significative d'un point de vue statistique, du risque de thrombo-embolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) associée à l'utilisation des préparations exclusivement progestatives. Les facteurs de risque généralement reconnus de la thrombo-embolie veineuse (TEV) sont notamment les antécédents personnels ou familiaux (TEV chez la fratrie ou chez un parent à un âge relativement précoce), l'âge, l'obésité, une immobilisation prolongée, les interventions chirurgicales lourdes ou les traumatismes majeurs. En cas d'immobilisation à long terme, il est conseillé de suspendre l'utilisation de Pauline (au moins quatre semaines à l'avance en cas d'opération non urgente) et de ne reprendre le traitement que deux semaines après la récupération complète de la mobilité.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie en période puerpérale doit être prise en compte.

Le traitement doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes ou en cas de suspicion d'un accident thrombotique artériel ou veineux.

- *Tumeurs*

Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a noté une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux, principalement des oestroprogestatifs. Le risque supplémentaire se résorbe progressivement dans les 10 ans suivant l'arrêt de la pilule oestroprogestative. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, le surplus de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices actuelles et récentes de pilules oestroprogestatives est limité par rapport au risque global de cancer du sein. Le risque de cancer du sein chez les utilisatrices de préparations exclusivement progestatives pourrait être d'amplitude similaire à celui associé aux pilules oestroprogestatives. Cependant, dans le cas des préparations exclusivement progestatives, les données portent sur une population d'utilisatrices beaucoup plus réduite et sont donc moins concluantes que celles concernant les pilules oestroprogestatives. Ces études n'apportent aucune preuve de lien de causalité. Le schéma d'augmentation du risque observé peut s'expliquer par un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de pilules contraceptives, par les effets biologiques de ces pilules ou par l'association des deux. Chez les utilisatrices de pilules contraceptives, les cancers du sein ont tendance à être diagnostiqués à un stade clinique moins avancé que ceux diagnostiqués chez les femmes n'ayant jamais utilisé de pilule contraceptive.

Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et, plus rarement encore, des tumeurs hépatiques malignes ont été signalées chez des utilisatrices de substances hormonales telles que celle contenue dans Pauline. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. L'éventualité d'une tumeur hépatique doit être envisagée lors du diagnostic différentiel si une douleur sévère dans la partie supérieure de l'abdomen, une augmentation du volume hépatique ou des signes d'hémorragie intra-abdominale sont observés chez une utilisatrice de Pauline.

- *Ostéoporose*

Modifications de la densité minérale osseuse (DMO)

L'utilisation de Pauline chez les adolescentes (âgées de 12 à 18 ans) pendant une période de traitement de 12 mois a été associée à une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la colonne lombaire (L2-L4). La variation relative moyenne de la DMO au début jusqu'à la fin du traitement (end of treatment, EOT) était -1,2% avec un intervalle compris entre -6% et 5% (IC 95% : -1,70% et -0,78%, n=103). Des mesures répétées 6 mois après le EOT dans un sous-groupe avec des valeurs DMO diminuées montrent une tendance à la reprise. La variation relative moyenne de la DMO au début : -2,3% au EOT et -0,6% 6 mois après le EOT avec un intervalle compris entre -9% et 6% (IC 95% : -1,20% et -0,06%, (n=60)). La perte de la DMO constitue un problème particulier pendant l'adolescence et le début de l'âge adulte, une période critique pour l'accrétion osseuse. On ignore si la diminution de la DMO dans cette population réduira la

masse osseuse maximale et augmentera le risque de fracture lorsque ces patientes seront plus âgées. (Voir rubriques 4.2 et 5.1).

Chez les patientes présentant un risque accru d'ostéoporose, le rapport bénéfices/risques doit être soigneusement évalué avant d'instaurer le traitement par Pauline car le traitement entraîne une diminution modérée des taux d'œstrogènes endogènes (voir rubrique 5.1).

L'apport adéquat en calcium et en vitamine D, que ce soit sous la forme d'un régime alimentaire ou de compléments, est important pour la santé des os de toutes les femmes, quel que soit leur âge.

- *Autres pathologies*

Les patientes ayant des antécédents dépressifs doivent être étroitement surveillées et le traitement doit être interrompu en cas de réapparition d'une dépression grave.

Le diénogest ne semble généralement pas avoir d'incidence sur la pression artérielle des femmes normotendues. Cependant, si une hypertension durable et cliniquement significative survient lors de l'utilisation de Pauline, il est conseillé d'interrompre la prise de Pauline et de traiter l'hypertension.

L'arrêt de la prise de Pauline est également requis en cas de réapparition d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit survenu initialement lors de la grossesse ou de l'utilisation antérieure de stéroïdes sexuels.

Le diénogest peut avoir un léger effet sur l'insulinorésistance périphérique et la tolérance au glucose. Les femmes diabétiques, en particulier celles ayant des antécédents de diabète gestationnel, doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement par Pauline.

L'apparition occasionnelle de chloasma est possible, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma lié à la grossesse. Les femmes présentant une tendance au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux ultraviolets pendant la prise de Pauline.

Le risque de grossesse extra-utérine est plus important chez les utilisatrices de préparations exclusivement progestatives que chez les utilisatrices de pilules oestroprogestatives. Par conséquent, en cas d'antécédents de grossesse extra-utérine ou de dysfonctionnement des trompes, la décision d'utiliser Pauline ne devra être prise qu'après évaluation soigneuse des bénéfices au regard des risques.

Des follicules ovariens persistants (souvent appelés « kystes ovariens fonctionnels ») peuvent apparaître pendant l'utilisation de Pauline. Ces follicules sont le plus souvent asymptomatiques, mais certains peuvent être accompagnés de douleurs pelviennes.

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

Remarque: les informations de prescription des produits concomitants doivent être consultées pour connaître les interactions éventuelles.

Effets des autres produits médicaux sur Pauline

Les progestatifs, y compris le diénogest, sont métabolisés principalement par le système du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) localisé dans la muqueuse intestinale ainsi que dans le foie. Les inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 peuvent donc altérer la métabolisation du médicament progestatif.

L'augmentation de la clairance des hormones sexuelles due à l'induction enzymatique peut réduire les effets thérapeutiques de Pauline et entraîner des effets indésirables, comme des perturbations du profil des saignements utérins.

La réduction de la clairance des hormones sexuelles due à l'inhibition enzymatique peut augmenter l'exposition au diénogest et entraîner des effets indésirables.

- *Substances qui augmentent la clairance des hormones sexuelles (efficacité réduite par l'induction*

d'enzymes), par ex. :

Phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine et, éventuellement, oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine et produits contenant du millepertuis [*Hypericum perforatum*].

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée après quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se poursuivre pendant environ 4 semaines.

Les effets de la rifampicine, un inducteur du CYP 3A4, ont été étudiés chez des femmes ménopausées saines. L'administration concomitante de rifampicine et de comprimés de valérate d'oestradiol/diénogest a engendré des réductions significatives des concentrations à l'équilibre et de l'exposition systémique au diénogest et à l'oestradiol. Les expositions systémiques au diénogest et à l'oestradiol à l'équilibre, telles que mesurées par l'ASC(0-24 h), ont été réduites respectivement de 83% et 44%.

- Substances qui ont des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles

Lorsque administré conjointement avec des hormones sexuelles, de nombreuses combinaisons d'inhibiteurs de protéase du VIH et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, inclusif les combinaisons d'inhibiteurs VHC, peuvent augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques du progestatif. Le résultat net des modifications peut se révéler cliniquement pertinent dans certains cas.

- Substances qui réduisent la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques)

Le diénogest est un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A4.

La relevance clinique des interactions potentiels avec des inhibiteurs enzymatiques reste inconnu.

L'administration concomitante des inhibiteurs CYP 3A4 puissants, peut augmenter la concentration plasmatique de diénogest.

L'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur CYP 3A4 puissant, a entraîné une augmentation de 2,9 fois l'ASC (0-24 h) au point d'équilibre pour le diénogest. Lors de l'administration concomitante d'érythromycine, un inhibiteur modéré, l'ASC (0-24 h) du diénogest au point d'équilibre a été accrue 1,6 fois.

Effets du Pauline sur les autres produits médicaux

D'après les études d'inhibition in vitro, il est improbable que le diénogest interagisse de façon cliniquement pertinente avec la métabolisation des autres médicaments via le système enzymatique du cytochrome P450.

Interactions avec les aliments

L'absorption d'un repas standard à forte teneur lipidique n'a pas eu d'incidence sur la biodisponibilité de Pauline.

Analyses de laboratoire

L'utilisation de progestatifs peut influencer sur les résultats de certaines analyses de laboratoire, notamment les paramètres biochimiques d'évaluation de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénale ou rénale, les concentrations plasmatiques des protéines (de transport) (la transcortine et les fractions lipidiques/lipoprotéiniques, p. ex.), les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de coagulation et de fibrinolyse. Les valeurs altérées demeurent généralement dans les limites de la normale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées concernant l'utilisation du diénogest chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Pauline ne doit pas être administré chez la femme enceinte car il n'est pas nécessaire de traiter l'endométriose pendant la grossesse.

Allaitement

Le traitement par Pauline n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

On ne sait pas si le diénogest est excrété dans le lait maternel. Les données chez l'animal ont montré une excrétion du diénogest dans le lait maternel de la rate.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit de s'abstenir du traitement par Pauline en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

D'après les données disponibles, l'ovulation est inhibée chez la majorité des patientes pendant le traitement par Pauline. Pauline n'est toutefois pas un contraceptif.

Si une contraception est nécessaire, une méthode non hormonale devra être utilisée (voir rubrique 4.2).

D'après les données disponibles, le cycle menstruel revient à la normale dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement par Pauline.

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 chez les utilisatrices de produits contenant du diénogest.

4.8 Effets indésirables

La présentation des effets indésirables est basée sur MedDRA.

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire un effet indésirable spécifique et ses synonymes et affections apparentées.

Les effets indésirables sont plus fréquents au cours des premiers mois du traitement par Pauline et s'atténuent lors de la poursuite du traitement. Des perturbations du cycle menstruel peuvent être observées, avec notamment des spotting, menstruations irrégulières ou aménorrhées. Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des utilisatrices de Pauline. Les effets indésirables signalés le plus fréquemment sous traitement par Pauline ont été les céphalées (9,0%), les tensions mammaires (5,4%), les humeurs dépressives (5,1%) et l'acné (5,1%).

En outre, la plupart des patientes traitées par Pauline ont connu des perturbations de leur cycle menstruel. Les schémas menstruels ont été évalués de façon systématique en utilisant un journal tenu par la patiente et ont été analysés sur la base d'une période de 90 jours (méthode de référence de l'OMS). Au cours des 90 premiers jours de traitement par Pauline, les schémas menstruels suivants ont été observés (n = 290 ; 100%) : aménorrhée (1,7%), saignements peu fréquents (27,2%), saignements fréquents (13,4%), menstruations irrégulières (35,2%), menstruations prolongées (38,3%), menstruations normales, c.-à-d. aucune des catégories précédentes (19,7%). Au cours de la quatrième période de référence, les schémas menstruels suivants ont été observés (n = 149 ; 100%) : aménorrhée (28,2%), saignements peu fréquents (24,2 %), saignements fréquents (2,7%), menstruations irrégulières (21,5%), menstruations prolongées (4,0%), menstruations normales, c.-à-d. aucune des catégories précédentes (22,8%). Les perturbations du cycle menstruel n'ont été qu'occasionnellement signalées comme des événements indésirables par les patientes (voir le tableau des effets indésirables).

Le tableau ci-dessous récapitule les réactions indésirables au médicament signalées sous Pauline selon leur fréquence et selon les classes de systèmes d'organes définies par la base de données MedDRA. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). Les fréquences indiquées sont basées sur les données groupées de quatre essais cliniques portant sur un total de 332 patientes (100%).

Tableau 1 : réactions indésirables, essais cliniques de phase III, N = 332

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids	Perte de poids Augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	Humeur dépressive Troubles du sommeil Nervosité Baisse de la libido Itération de l'humeur	Anxiété Dépression Changements d'humeur
Affections du système nerveux	Céphalées Migraine	Déséquilibre du système nerveux autonome Troubles de l'attention
Affections oculaires		Dessèchement oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphène
Affections cardiaques		Troubles non spécifiques du système circulatoire Palpitations
Affections vasculaires		Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Nausées Douleurs abdominales Flatulences Distension abdominale Vomissements	Diarrhée Constipation Gêne abdominale Inflammation gastro-intestinale Gingivite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné Alopécie	Dessèchement de la peau Hyperhidrose Prurit Hirsutisme Onychoclasie Pellicules Dermite Pousse anormale des poils Réaction de photosensibilité Troubles de la pigmentation
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie	Douleurs osseuses Spasmes musculaires Douleurs dans les extrémités Lourdeurs dans les extrémités
Affections du rein et des voies urinaires		Infection urinaire

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)
Affections des organes de reproduction et du sein	Tensions mammaires Kyste ovarien Bouffées de chaleur Saignements utérins / vaginaux y compris spotting	Candidose vaginale Dessèchement vulvo-vaginal Pertes génitales Douleurs pelviennes Vulvo-vaginite atrophique Masse mammaire Mastose fibrokystique Induration mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Troubles asthéniques Irritabilité	Œdème

Réduction de la densité minérale osseuse

Dans un essai clinique non contrôlé chez 111 femmes adolescentes (âgées de 12 à 18 ans), qui ont été traité avec Pauline, 103 ont eu des mesures de la DMO. Plus au moins 72% des participantes à cette étude ont connu une diminution de la DMO au niveau de la colonne lombaire (L2-L4) après 12 mois de traitement (voir 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

En Belgique : L'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

En 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 études de toxicité aiguë réalisées concernant le diénogest n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables aigus en cas d'absorption accidentelle de plusieurs fois la dose thérapeutique quotidienne. Il n'existe aucun antidote spécifique. Absorbé quotidiennement à la dose de 20 à 30 mg (10 à 15 fois la dose contenue dans Pauline) pendant 24 semaines, le diénogest a été très bien toléré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatif ; code ATC : G03DB08

Le diénogest est un dérivé de la nortestostérone dépourvu d'activité androgénique mais exerçant plutôt une activité anti-androgénique correspondant à un tiers environ de l'activité de l'acétate de cyprotérone. Le diénogest se lie au récepteur de la progestérone présent dans l'utérus humain avec 10% seulement de l'affinité relative de la progestérone. Malgré sa faible affinité pour le récepteur de la progestérone, le diénogest exerce un puissant effet progestatif *in vivo*. Le diénogest ne présente aucune activité androgénique, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significative *in vivo*.

Le diénogest agit sur l'endométriose en réduisant la production endogène d'oestradiol et en inhibant ainsi les effets trophiques de l'oestradiol sur l'endomètre tant eutopique qu'ectopique. Administré en continu, le diénogest génère un environnement endocrinien hypo-oestrogénique, hyperprogestogénique, entraînant une décidualisation initiale du tissu de l'endomètre, suivie d'une atrophie des lésions liées à l'endométriose.

Données relatives à l'efficacité

La supériorité de Pauline par rapport au placebo a été démontrée lors d'une étude de 3 mois portant sur 198 patientes atteintes d'endométriose. Les douleurs pelviennes associées à l'endométriose ont été mesurées à l'aide d'une échelle visuelle analogique (0-100 mm). Au bout de 3 mois de traitement par Pauline, une différence statistiquement significative par rapport au placebo ($\Delta = 12,3$ mm ; IC à 95% : 6,4-18,1 ; $p < 0,0001$) et une diminution cliniquement significative de la douleur par rapport au niveau initial (réduction moyenne = $27,4$ mm $\pm 22,9$) ont été démontrées.

Au bout de 3 mois de traitement, une réduction de 50% ou plus des douleurs pelviennes associées à l'endométriose, sans augmentation notable des anti-douleur pris en concomitance, a été obtenue chez 37,3 % des patientes sous Pauline (placebo : 19,8%) ; une réduction de 75% ou plus des douleurs pelviennes associées à l'endométriose, sans augmentation notable des anti-douleur pris en concomitance, a été obtenue chez 18,6 % des patientes sous Pauline (placebo : 7,3%).

La phase de prolongation ouverte de cette étude contrôlée contre placebo a fait apparaître une poursuite de l'amélioration des douleurs pelviennes associées à l'endométriose sur une durée de traitement allant jusqu'à 15 mois.

Les résultats de l'étude contrôlée contre placebo ont été confirmés par ceux obtenus à l'issue d'une étude de 6 mois contrôlée contre substance active (un agoniste de la GnRH) ayant porté sur 252 patientes atteintes d'endométriose.

Trois études, portant sur un total de 252 patientes ayant reçu une dose quotidienne de 2 mg de diénogest, ont montré une réduction substantielle des lésions liées à l'endométriose au bout de 6 mois de traitement.

Lors d'une petite étude ($n = 8$ par groupe posologique), il a été montré qu'une dose quotidienne de 1 mg de diénogest engendrait un état anovulatoire au bout d'un mois de traitement. L'efficacité contraceptive de Pauline n'a pas été évaluée dans de plus vastes études.

Données relatives à la sécurité

Les taux d'oestrogènes endogènes sont modérément inhibés pendant le traitement par Pauline.

Les données à long terme concernant la DMO et les risques de fractures chez les utilisatrices de Pauline ne sont pas disponibles à ce jour. La DMO a été évaluée chez 21 patientes adultes avant le traitement et au bout de 6 mois de traitement par Pauline et aucune réduction de la DMO moyenne n'a été constatée.

Chez 29 patientes traitées par l'acétate de leuproréline, une réduction moyenne de $4,04\% \pm 4,84\%$ a été notée au bout de la même durée (Δ entre les groupes = $4,29\%$; IC à 95 % : 1,93-6,66 ; $p < 0,0003$).

Aucune modification significative des valeurs moyennes des paramètres biologiques standard (notamment hématologie, chimie du sang, enzymes hépatiques, lipides et HbA1C) n'a été observée lors du traitement par Pauline pendant une durée allant jusqu'à 15 mois ($n = 168$).

La sécurité chez les adolescents

La sécurité de Pauline, tenant compte de la DMO, a été investiguée dans un essai clinique non-contrôlé pendant 12 mois chez 111 femmes adolescentes (âgées de 12 à 18 ans) avec une endométriose cliniquement suspectée ou confirmée. La variation relative moyenne de la DMO de la colonne lombaire (L2-L4) au début chez les 103 patientes avec des mesures de la DMO était -1.2%. Dans un sous-groupe avec des patientes avec une diminution de la DMO une mesure follow-up a été performée 6 mois après la fin du traitement et a montré une augmentation de la DMO jusqu'à -0,6%.

Sécurité à long terme

Une étude observationnelle de surveillance active de longue durée, postérieure à l'autorisation de mise sur le marché, a été menée afin d'analyser l'incidence de la survenue initiale ou de l'aggravation d'une dépression cliniquement pertinente ainsi que la survenue d'une anémie. Au total, 27 840 femmes à qui une hormonothérapie avait été nouvellement prescrite pour une endométriose ont été incluses dans l'étude et suivies pendant une durée pouvant atteindre sept ans.

Au total, 3 023 femmes ont débuté le traitement par 2 mg de diénogest et 3 371 patientes ont débuté le traitement à l'aide d'un autre médicament approuvé contre l'endométriose. Le hazard ratio ajusté global pour la survenue initiale d'une anémie, comparant les patientes sous diénogest et les patientes prenant un autre médicament approuvé contre l'endométriose, était de 1,1 (IC à 95 % : 0,4-2,6). Le hazard ratio ajusté pour le risque de dépression, comparant le diénogest à d'autres médicaments approuvés contre l'endométriose, était de 1,8 (IC à 95 % : 0,3-9,4). Un risque légèrement accru de dépression chez les utilisatrices de diénogest, par rapport aux utilisatrices d'autres médicaments approuvés contre l'endométriose, n'a pas pu être exclu.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Administré par voie orale, le diénogest est absorbé rapidement et presque totalement. Les pics de concentration sérique de 47 ng/ml sont atteints 1,5 heures environ après une ingestion unique. La biodisponibilité de la substance est d'environ 91%. Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest sont proportionnelles à la dose sur une plage de 1 à 8 mg.

Distribution

Le diénogest se lie à l'albumine sérique mais ne se lie pas à la SHBG (globuline fixant les hormones sexuelles) ou à la CBG (globuline fixant les corticostéroïdes). Le médicament est présent sous forme de stéroïde libre à hauteur de 10% de la concentration sérique totale et 90% est lié de façon non spécifique à l'albumine.

Le volume de distribution apparent (Vd/F) du diénogest est de 40l.

Biotransformation

Le diénogest est intégralement métabolisé par les voies de métabolisation connues des stéroïdes, avec formation de métabolites essentiellement inactifs d'un point de vue endocrinologique. D'après les études in vitro et in vivo, le CYP3A4 est la principale enzyme intervenant dans la métabolisation du diénogest. Les métabolites sont excrétés très rapidement, si bien que le diénogest est majoritairement présent sous sa forme inaltérée dans le plasma.

La clairance métabolique sérique (Cl/F) est de 64 ml/min.

Élimination

Les concentrations sériques du diénogest décroissent en deux phases. La phase d'élimination finale est caractérisée par une demi-vie d'environ 9 à 10 heures. Le diénogest est excrété sous forme de métabolites selon un ratio urinaire/fécal de 3/1 environ après administration orale de 0,1 mg/kg. La demi-vie d'excrétion urinaire des métabolites est de 14 heures. Après administration orale, environ 86% de la dose administrée sont éliminés dans les 6 jours, la majeure partie étant excrétée dans les premières 24 h, principalement dans les urines.

Stabilisation (point d'équilibre)

Les taux de SHBG n'ont pas d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest. Suite à une ingestion quotidienne, les concentrations sériques du médicament augmentent d'un facteur 1,24 environ et atteignent leur point d'équilibre au bout de 4 jours de traitement. Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest suite à l'administration répétée de Pauline peuvent être anticipées sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques à dose unique.

Propriétés pharmacocinétiques chez les populations particulières

L'utilisation de Pauline chez les insuffisants rénaux n'a pas été spécifiquement étudiée. L'utilisation de Pauline chez les insuffisants hépatiques n'a pas été étudiée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il convient cependant de garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et de certaines tumeurs hormonodépendantes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Cellulose microcristalline
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Crospovidone
Povidone K25
Dioxyde de silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Revêtement de film

AquaPolish blanc :
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Huile de coton hydrogénée
Talc
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 comprimés pelliculés blancs sont emballés dans des plaquettes à enfoncer en PVC (250 µm) -Aluminium (20 µm).

Deux plaquettes de 14 comprimés sont ensuite emballées dans un sachet en PET (polyéthylène téréphtalate) / Aluminium / PE (polyéthylène), qui protège les comprimés de l'humidité.

Un ou trois sachets sont emballés dans une boîte en carton.

Conditionnement : 28 et 84 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Ceres Pharma SA
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE587795
LU2021100206 – 0917055 (1x28) – 0917069 (1x84)

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

Date de première autorisation : 23/07/2021
Date de dernier renouvellement : 21/09/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2025
Date d'approbation : 11/2025