

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dienobel 2 mg/0,03 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principes actifs : éthinylestradiol, diénogest

1 comprimé pelliculé contient:

Ethinylestradiol : 0,03 mg

Diénogest : 2,0 mg

Excipients à effet notable: lactose monohydraté (60,90 mg)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rond de couleur blanche. Diamètre d'environ 5,0 mm.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- Contraception orale.
- Traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral.

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

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Mode d'administration

Voie orale.

##### Posologie

##### **Comment prendre Dienobel**

Dienobel doit être pris à la fois pour la contraception hormonale et pour le traitement de l'acné modérée chez les femmes, conformément aux instructions suivantes.

Un comprimé de Dienobel tous les jours pendant 21 jours consécutifs.

Les comprimés doivent être pris environ tous les jours à la même heure, si nécessaire avec un peu de liquide.

Le premier comprimé à prendre est celui qui correspond au jour de la semaine quand on commence le

médicament, tel qu'il est inscrit sur la plaquette (p. ex. "Lu" pour lundi).  
Les comprimés suivants se prennent en suivant les flèches, jusqu'à la fin de la plaquette.

Une fois que les 21 comprimés ont été pris, une pause de 7 jours est insérée. Une hémorragie de privation débute habituellement deux à quatre jours après la prise du dernier comprimé.

La nouvelle plaquette doit être entamée après les 7 jours sans traitement, que l'hémorragie de privation soit intervenue ou non.

La contraception est également maintenue pendant les 7 jours de pause.

Une amélioration visible de l'acné nécessite habituellement au moins trois mois de traitement, des cas d'amélioration supplémentaire ayant été rapportés après six mois de traitement. Une évaluation doit être effectuée 3 à 6 mois après la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers, afin d'examiner la nécessité de poursuivre le traitement.

### **Comment commencer Dienobel**

- Aucune contraception hormonale le mois précédent:

Le premier jour du cycle (premier jour des menstruations) marquera le début du traitement. Si le médicament est pris correctement, la contraception est efficace dès le premier jour.

Si le traitement débute entre les jours 2 et 5 du cycle, une méthode contraceptive non hormonale (de type barrière) doit être utilisée en supplément pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

- Relais d'un autre contraceptif hormonal combiné (COC)

La femme doit commencer la prise de Dienobel de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC précédent, et au plus tard le lendemain de la pause thérapeutique ou de la prise du dernier comprimé inactif du COC précédent.

- Relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique

La femme doit commencer à utiliser Dienobel de préférence le jour du retrait du dernier anneau ou du dernier patch d'un cycle complet, mais au plus tard au moment où l'application suivante aurait dû être effectuée.

- Relais d'une méthode exclusivement progestative (minipilule ou implant contenant uniquement un progestatif) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) à libération de progestatif

La femme peut changer de pilule contenant exclusivement un progestatif n'importe quel jour ; le relais d'un implant ou d'un DIU doit être effectué le jour de son retrait ; le relais d'un contraceptif injectable doit être effectué le jour de l'injection prévue suivante). Dans tous ces cas, un contraceptif à barrière mécanique supplémentaire doit être utilisé pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

- Après un avortement au cours du premier trimestre

La femme doit commencer immédiatement la prise de Dienobel. Dans ce cas, aucune précaution contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

- Après un accouchement ou un avortement au cours du deuxième trimestre

Il faut conseiller à la femme de commencer à prendre les comprimés 21 à 28 jours après un accouchement ou un avortement au cours du second trimestre. Si elle commence plus tard, la femme doit utiliser en plus une méthode à barrière mécanique pendant les 7 premiers jours de la prise du comprimé. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il faut exclure la possibilité d'une grossesse avant le début effectif du COC, ou la femme doit attendre ses premières règles. Pour les femmes allaitantes, voir rubrique 4.6.

### Procédure à suivre en cas d'oubli de doses

Si la femme a **moins de 12 heures** de retard dans la prise d'un comprimé, elle doit prendre le comprimé dès qu'elle remarque l'oubli. Les comprimés suivants doivent être pris aux moments prévus. Dans ce cas, la protection contraceptive n'est pas affectée.

Si la femme a **plus de 12 heures** de retard pour la prise d'un comprimé, la protection contraceptive peut être diminuée. Les recommandations en cas d'oubli de comprimés peuvent être guidées sur bas des deux principes suivants :

1. La prise des comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. Sept jours de prise ininterrompue de comprimés sont nécessaires pour développer une protection contraceptive suffisante, c'est-à-dire pour obtenir une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Par conséquent, les recommandations suivantes peuvent être émises pour la pratique quotidienne :

#### Semaine 1

La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle remarque l'oubli, même si cela implique de prendre 2 comprimés en même temps. Elle continue ensuite à prendre les comprimés suivants au moment habituel. Cependant, au cours des 7 jours suivants, il convient d'utiliser une méthode à barrière mécanique supplémentaire comme un préservatif. Si la femme a eu un rapport sexuel dans les 7 jours qui précèdent, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est grand et que la pause thérapeutique est proche.

#### Semaine 2

La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle remarque l'oubli, même si cela implique de prendre 2 comprimés en même temps. Elle continue ensuite à prendre les comprimés suivants au moment habituel. Si la femme a pris correctement les comprimés au cours des 7 jours qui précèdent le premier comprimé oublié, des précautions contraceptives supplémentaires ne sont pas nécessaires. Si ce n'est pas le cas ou si elle a oublié plus de 1 comprimé, il faut conseiller à la femme de prendre des précautions supplémentaires pendant 7 jours.

#### Semaine 3

Une protection contraceptive complète ne peut plus être garantie à cause de l'intervalle de 7 jours sans comprimés à venir. Il est cependant encore possible d'éviter une diminution de l'efficacité contraceptive en ajustant le programme de prise des comprimés. En suivant l'une ou l'autre des recommandations suivantes, il n'est donc pas nécessaire de recourir à des précautions contraceptives supplémentaires, à condition que la femme ait pris correctement tous les comprimés au cours des 7 jours qui ont précédé l'oubli du comprimé. Si ce n'est pas le cas, la femme doit suivre les instructions de l'option 1 et prendre également des précautions contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle remarque l'oubli, même si cela implique de prendre 2 comprimés en même temps. Elle continue ensuite à prendre les comprimés suivants au moment habituel. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement après la fin de la plaquette en cours, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'intervalle sans comprimé entre les deux plaquettes. Le plus probable est que la femme ne manifeste pas de saignement de privation avant la fin de la plaquette suivante, mais elle pourrait présenter du spotting ou un saignement intermenstruel pendant la phase de prise des comprimés.
2. Une autre option est de conseiller à la femme d'arrêter la prise des comprimés de la plaquette en cours. Elle doit ensuite respecter une pause thérapeutique de maximum 7 jours, y compris les jours d'oubli des comprimés. Elle doit ensuite commencer à prendre les comprimés d'une nouvelle plaquette.

Si la femme a oublié des comprimés et si ensuite elle n'a pas présenté de saignement de privation lors de la première pause thérapeutique normale, il faut envisager la possibilité d'une grossesse.

#### Recommandations en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères, l'absorption des principes actifs peut être incomplète et des mesures contraceptives supplémentaires sont nécessaires. Si des vomissements surviennent dans les 3-4 premières heures qui suivent la prise du comprimé, la femme doit prendre le comprimé suivant dès que possible. Si plus de 12 heures se sont écoulées, suivre les recommandations relatives aux comprimés oubliés de la rubrique 4.2. Si la femme ne désire pas modifier son programme normal de prise des comprimés, elle doit prélever le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) dans une autre plaquette.

#### **Comment retarder les règles ?**

La survenue des règles peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette de Drospibel sans respecter d'intervalle libre. Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des spotting peuvent se produire. Drospibel peut ensuite être reprise de façon régulière après l'intervalle libre habituel de 7 jours.

Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de l'intervalle libre du nombre de jours nécessaire.

Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle entre deux plaquettes est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de spotting lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important.

#### **Informations supplémentaires pour des groupes de patients particuliers**

##### *Enfants et adolescentes*

Dienobel est uniquement indiqué après la ménarche.

##### *Patientes gériatriques*

Sans objet. Dienobel n'est pas indiqué après la ménopause.

##### *Patientes avec insuffisance hépatique*

Dienobel est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'une maladie hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

##### *Patientes avec insuffisance rénale*

Dienobel n'a pas été spécifiquement étudié chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale. Les données disponibles ne suggèrent pas de changement de traitement pour ce groupe de patientes.

#### **4.3 Contre-indications**

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si une des situations ci-dessous survient pour la première fois pendant l'utilisation du CHC, il faut arrêter immédiatement l'utilisation du médicament.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
  - o 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])
  - o 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])
  - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
  - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
  - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que:
    - diabète avec symptômes vasculaires
    - hypertension artérielle sévère
    - dyslipoprotéïnémie sévère
- Tabagisme (voir rubrique 4.4.).
- Présence ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.
- présence ou antécédents d'affection hépatique, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale (y compris syndrome de Dubin-Johnson et syndrome de Rotor).
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes.
- Tumeurs malignes connues ou suspectées au niveau des organes génitaux (p. ex. seins ou endomètre).
- Hémorragie vaginale non diagnostiquée.
- Aménorrhée non diagnostiquée.
- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- L'utilisation concomitante de Dienobel et des médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritaprévir/du ritonavir et du dasabuvir, ou de médicaments contenant du glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Mises en garde

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Dienobel 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 Dienobel doit être discutée entre le médecin et la patiente.

En cas de suspicion ou de confirmation de (thrombo-embolie veineuse) TEV ou de (thrombo-embolie artérielle) TEA, l'utilisation des Contraceptifs Hormonaux Combinés (CHC) doit être interrompue. Si un traitement anticoagulant est instauré, une autre méthode de contraception appropriée doit être instaurée en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumarines).

- troubles circulatoires

##### 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. **D'autres produits, tels que Dienobel,**

**peuvent comporter jusqu'à 1.6 fois ce niveau de risque. 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 aux CHC, 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.**

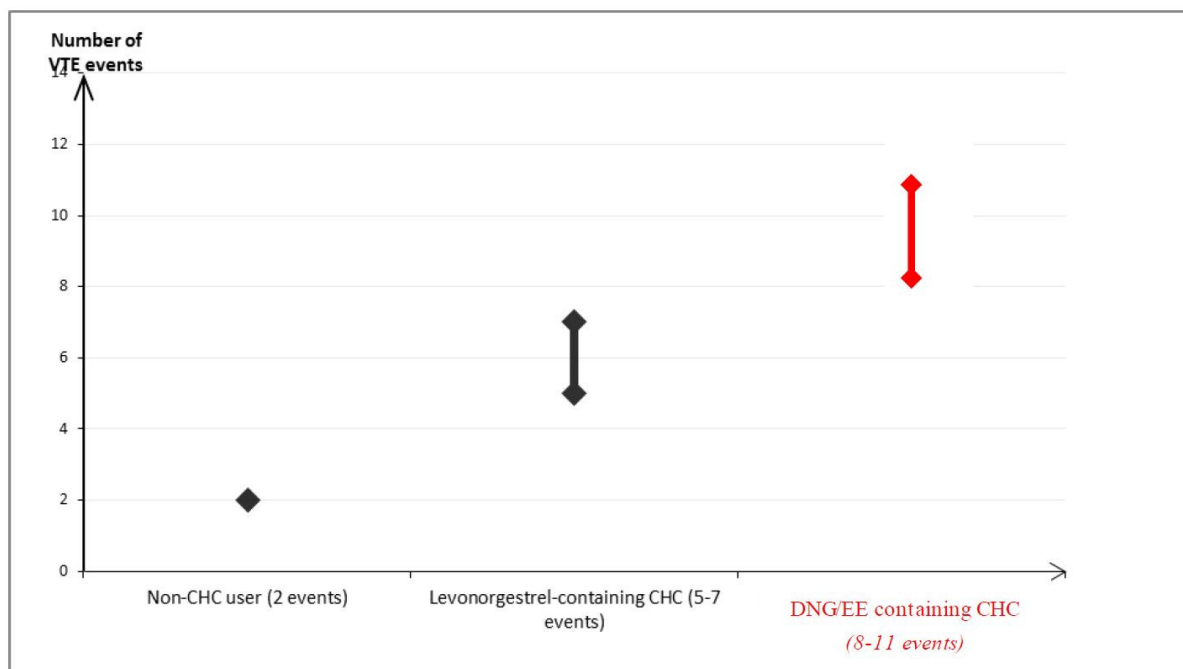
Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

Les études épidémiologiques concernant les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés faiblement dosés (< 50 µg d'éthinylestradiol) ont montré que, sur 10 000 femmes, environ 6 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an.

- On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6<sup>1</sup> développeront une TEV sur une période d'un an.
- On estime<sup>2</sup> que sur 10 000 femmes utilisant un CHC, 8 à 11 femmes contenant du diénogest et de l'éthinylestradiol développeront une TEV en un an.

Ce 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 d'événements de TEV par 10.000 femmes en 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).

Dienobel 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 <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 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<br><br>Remarque: l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque | Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Dienobel 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 inexplicquée 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 débiter 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). Dienobel 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**

| <b>Facteur de risque</b>                                                                                                                                         | <b>Commentaire</b>                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Age                                                                                                                                                              | 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 <sup>2</sup> )                                                                                           | L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.                                                        |
| Antécédents familiaux (thrombo- embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans) | En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.                                                                    |

|                                                                                 |                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Migraine                                                                        | L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC. |
| Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires | Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé                                                                        |

### **Symptômes de TEA**

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

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure:

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

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

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure:

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

### **Tumeurs**

#### ***Col utérin***

Une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices à long terme de COC a été rapportée dans certaines études épidémiologiques. La controverse persiste sur l'influence d'effets confondants du comportement sexuel et d'autres facteurs, comme l'infection par le virus du papillome humain (VPH), sur ces résultats.

#### ***Seins***

Une méta-analyse des données issues de 54 études épidémiologiques a observé un risque relatif légèrement accru (RR = 1,24) de diagnostic de cancer mammaire chez les femmes qui utilisent actuellement un contraceptif oral combiné. Le risque attribuable à ce facteur disparaît au fil des 10 années qui suivent l'arrêt du contraceptif oral combiné. Le cancer mammaire étant rare chez la femme de moins de 40 ans, le nombre excédentaire de diagnostics de cancer mammaire chez les femmes qui utilisent actuellement ou ont récemment utilisé un contraceptif oral combiné est faible par rapport au risque global de cancer mammaire.

#### ***Foie***

De rares cas de tumeurs hépatiques bénignes et encore plus rarement de tumeurs malignes du foie ont été signalés chez des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Dans quelques cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales pouvant engager le pronostic vital. Une tumeur hépatique doit être

envisagée dans le diagnostic différentiel lorsqu'une utilisatrice de contraceptif oral combiné présente des douleurs sévères dans la partie supérieure de l'abdomen, une hypertrophie du foie ou des signes d'hémorragie intra-abdominale.

Les tumeurs malignes peuvent engager le pronostic vital ou être fatales.

### Autres affections

Les femmes qui présentent une hypertriglycéridémie, ou qui ont des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, peuvent présenter une augmentation du risque de pancréatite lors d'utilisation de COC.

Bien que de faibles augmentations de la pression sanguine aient été rapportées chez de nombreuses femmes prenant des COC, les augmentations cliniquement significatives sont rares. Cependant, si une augmentation soutenue de la pression artérielle survient lors d'utilisation d'un COC, le médecin doit envisager d'arrêter l'utilisation du COC et de traiter l'hypertension. Si c'est considéré comme nécessaire, l'utilisation du COC peut être reprise si des valeurs normotensives ont été obtenues avec un traitement antihypertenseur. Cependant, en cas d'hypertension préexistante chez une utilisatrice de COC, lorsqu'une augmentation soutenue de la pression artérielle ou une augmentation significative de la pression artérielle ne répond pas de manière appropriée à un traitement antihypertenseur, le COC doit être arrêté.

On a signalé le développement ou l'aggravation des affections ci-dessous lors de grossesse et d'utilisation de COC. L'association avec l'utilisation de COC n'a cependant pas encore été clairement démontrée : ictère et/ou prurit lié à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, perte d'audition liée à une otosclérose.

Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt de la prise de COC jusqu'à ce que les paramètres fonctionnels hépatiques soient revenus à la normale. Également, une récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit lié à la cholestase apparus auparavant lors d'une grossesse ou lors de l'utilisation antérieure de stéroïdes sexuels nécessite l'arrêt des COC.

Bien que les COC puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, il n'existe pas de preuves de la nécessité de modifier le protocole thérapeutique chez les diabétiques qui utilisent des COC faiblement dosés (contenant < 0,05 mg d'éthinylestradiol). Cependant, les femmes diabétiques qui utilisent un COC doivent être étroitement surveillées, particulièrement au début de l'utilisation.

L'aggravation d'une dépression endogène, d'une épilepsie, d'une maladie de Crohn et d'une rectocolite hémorragique a également été rapportée lors d'utilisation de COC.

Les patientes qui présentent des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre Dienobel.

### **Troubles psychiatriques:**

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.

### ***Chloasma***

Un chloasma peut parfois survenir, en particulier chez les femmes avec antécédents de masque de grossesse. Les femmes avec tendance au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil et aux rayons ultraviolets pendant le traitement par COC.

## Examen médical/consultation

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Dienobel, 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 Dienobel comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

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

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

## Diminution de l'efficacité

L'efficacité des COC peut être réduite notamment si des comprimés sont oubliés (voir rubrique 4.2) ou si des troubles gastro-intestinaux surviennent (voir rubrique 4.2) ou si l'utilisateur prend de façon concomitante certains autres médicaments (voir rubrique 4.5).

## Troubles du cycle

Avec tous les COC, des saignements irréguliers (spotting ou saignement intermenstruel) peuvent survenir, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. Par conséquent, une évaluation diagnostique de ces saignements irréguliers ne peut être considérée comme significative qu'après un intervalle d'adaptation d'environ 3 cycles.

En cas de saignement soutenu, ou si des saignements irréguliers persistent ou apparaissent après des cycles auparavant réguliers, il convient d'envisager des causes non hormonales et de prendre des mesures diagnostiques adéquates pour exclure une affection maligne ou une grossesse. Cela peut comporter un curetage.

Il est possible que certaines femmes n'aient pas de saignement de privation pendant la pause thérapeutique. Une grossesse est peu probable si le COC a été pris conformément aux instructions décrites dans la rubrique 4.2. Cependant, si le COC n'a pas été pris conformément à ces instructions avant la première absence de saignement de privation ou si le saignement de privation était absent à deux reprises consécutives, il faut exclure une grossesse avant de continuer l'utilisation du COC.

## **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 d'autres médicaments sur Dienobel**

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments qui induisent les enzymes microsomales. Cela peut entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et provoquer une hémorragie de privation et/ou l'échec du contraceptif.

## Prise en charge

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

### Traitement à court terme

Les femmes sous traitement par inducteurs enzymatiques doivent temporairement utiliser une méthode barrière ou une autre méthode contraceptive en plus du COC. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant ainsi que pendant les 28 jours qui suivent l'arrêt de celui-ci.

Si le traitement se poursuit après que la patiente arrive à la fin de sa plaquette de comprimés actifs de COC, elle devra débiter la plaquette suivante immédiatement sans prendre les comprimés placebo.

### Traitement à long terme

Chez les femmes sous traitement à long terme par inducteurs enzymatiques, il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive fiable non hormonale.

### Substances augmentant la clairance des COC (diminution de l'efficacité des COC par induction enzymatique), par ex. :

Les barbituriques, le bosentan, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine et éventuellement le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

### Substances ayant des effets variables sur la clairance des COC :

Lorsqu'elles sont administrées conjointement à des COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques des œstrogènes ou des progestatifs. L'effet net de ces modifications peut se révéler cliniquement pertinent dans certains cas.

C'est pourquoi il convient de consulter les informations de prescription des produits concomitants contre le VIH/VHC pour connaître les interactions éventuelles et les recommandations qui y sont associées. En cas de doute, les femmes sous inhibiteur de la protéase ou inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse devront utiliser une méthode contraceptive complémentaire de type barrière.

### Substances qui diminuent la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques)

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste incertaine.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP3A4 peut augmenter la concentration plasmatique de l'œstrogène ou du progestatif, ou des deux.

Dans le cas de l'étoricoxib à des doses comprises entre 60 et 120 mg/jour, on a démontré que l'administration concomitante de COC contenant 35 microgrammes d'éthinylestradiol entraîne une multiplication par 1,4 ou 1,6 des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol.

### Effets de Dienobel sur d'autres médicaments

Les COC peuvent affecter la métabolisation d'autres substances actives. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires de ces substances sont susceptibles d'augmenter (par exemple pour la ciclosporine) ou de diminuer (par exemple pour la lamotrigine).

D'après les données in vitro, une inhibition des enzymes du CYP par le diénogest est peu probable s'il est utilisé à la dose thérapeutique.

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2 et entraîne une augmentation faible des concentrations plasmatiques (par exemple, la théophylline) ou modérée (par exemple, la tizanidine).

### Interactions pharmacodynamiques

Au cours des études cliniques chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritaprévir/du ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine, une élévation des transaminases (ALAT) plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée de manière significativement plus fréquente chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). En outre, chez les patientes traitées par glécaprévir / pibrentasvir ou le sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir, on a observé une augmentation du taux d'ALAT chez les femmes qui utilisent des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, comme les CHC (voir rubriques 4.3).

C'est pourquoi les utilisatrices de Dienobel doivent adopter un autre mode de contraception (par ex. en passant à un contraceptif contenant uniquement un progestatif ou une méthode non hormonale) avant de commencer avec ce traitement combiné. Dienobel peut être repris 2 semaines après l'arrêt de ce traitement combiné.

## **Autres formes d'interactions**

### Analyses de laboratoire

L'utilisation de contraceptifs oraux combinés peut influencer les résultats de certains tests biologiques, y compris les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénale ou rénale, les concentrations plasmatiques de protéines (de transport), p. ex. la transcortine, et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de coagulation et de fibrinolyse. La nature et le degré de cette influence dépendent en partie de la posologie des hormones administrées.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Dienobel est contre-indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse survient pendant l'utilisation de **Dienobel**, il faut arrêter immédiatement l'utilisation du médicament.

Des études épidémiologiques étendues n'ont pas montré d'augmentation du risque d'anomalie congénitale chez les enfants nés de femmes qui ont utilisé un COC avant la grossesse, ni d'effets tératogènes lorsque le contraceptif oral combiné a été pris par inadvertance pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal ont révélé des effets indésirables durant la gestation et l'allaitement (voir rubrique 5.3). Ces résultats expérimentaux obtenus sur les animaux ne permettent pas d'exclure la possibilité d'un effet hormonal indésirable dans le chef des substances actives. Cependant, les expériences générales relatives à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés pendant la grossesse n'ont pas révélé de signes d'effets indésirables chez l'humain.

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

### Allaitement

La lactation peut être affectée par les COC parce que ces médicaments sont susceptibles de réduire la production du lait maternel ou d'en modifier la composition. Lors de l'utilisation de COC, de petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait maternel et affecter l'enfant.

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

Dienobel n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables liés à l'utilisation de Dienobel pour la contraception orale et pour le traitement de l'acné modérée dans les études cliniques (n = 4 942) sont résumées au tableau suivant.

La fréquence des effets indésirables éventuels énumérés ci-dessous est définie selon la convention suivante:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Voir le tableau :

| <i>Classe de systèmes d'organes (MedDRA v.12.0)</i>                              | <i>Fréquent</i>  | <i>Peu fréquent</i>                                                                                  | <i>Rare</i>                                                                                                                                                                                                            | <i>Fréquence indéterminée</i>                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infections et infestations</i>                                                |                  | <i>Vaginite / vulvo-vaginite, candidose vaginale ou autres infections vulvo-vaginales mycosiques</i> | <i>Salpingo-oophorite, infections urinaires, cystite, mastite, cervicite, mycose appelée candidose, herpès labial, grippe, bronchite, sinusite, infections des voies respiratoires supérieures, infections virales</i> |                                                                            |
| <i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</i> |                  |                                                                                                      | <i>Léiomyome utérin, lipome mammaire</i>                                                                                                                                                                               |                                                                            |
| <i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>                       |                  |                                                                                                      | <i>Anémie.</i>                                                                                                                                                                                                         |                                                                            |
| <i>Affections du système immunitaire</i>                                         |                  |                                                                                                      | <i>Hypersensibilité</i>                                                                                                                                                                                                | <i>Exacerbation des symptômes d'œdème de Quincke héréditaire ou acquis</i> |
| <i>Affections endocriniennes</i>                                                 |                  |                                                                                                      | <i>Virilisme</i>                                                                                                                                                                                                       |                                                                            |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>                                |                  | <i>Augmentation de l'appétit</i>                                                                     | <i>Anorexie</i>                                                                                                                                                                                                        |                                                                            |
| <i>Affections psychiatriques</i>                                                 |                  | <i>Humeur dépressive</i>                                                                             | <i>Dépression, troubles psychiques, insomnie, troubles du sommeil, réactions agressives</i>                                                                                                                            | <i>Sautes d'humeur, diminution de la libido, augmentation de la libido</i> |
| <i>Affections du système nerveux</i>                                             | <i>Céphalées</i> | <i>Migraines, vertiges</i>                                                                           | <i>AVC ischémique et troubles cérébrovasculaires, dystonie</i>                                                                                                                                                         |                                                                            |
| <i>Affections oculaires</i>                                                      |                  |                                                                                                      | <i>Sécheresse oculaire, irritation des yeux, oscillopsie, détérioration de la vue</i>                                                                                                                                  | <i>Intolérance aux lentilles de contact</i>                                |
| <i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>                                  |                  |                                                                                                      | <i>Perte soudaine de l'audition, acouphènes, vertiges, hypoacousie</i>                                                                                                                                                 |                                                                            |
| <i>Affections cardiaques</i>                                                     |                  |                                                                                                      | <i>Troubles cardiovasculaires, tachycardie<sup>1</sup></i>                                                                                                                                                             |                                                                            |
| <i>Affections vasculaires</i>                                                    |                  | <i>Hypotension, hypertension</i>                                                                     | <i>Thrombophlébite, thrombose/embolie pulmonaire, hypertension diastolique, hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices, varices, troubles veineux, douleurs veineuses</i>                                        |                                                                            |
| <i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>                    |                  |                                                                                                      | <i>Asthme, hyperventilation</i>                                                                                                                                                                                        |                                                                            |
| <i>Affections gastro-intestinales</i>                                            |                  | <i>Douleur abdominale<sup>2</sup>, nausées, vomissements, diarrhée</i>                               | <i>Gastrite, entérite, dyspepsie</i>                                                                                                                                                                                   |                                                                            |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>                             |                  | <i>Acné, alopecie, rash<sup>3</sup>, prurit<sup>4</sup></i>                                          | <i>dermatite allergique, dermatite atopique / neurodermatite, eczéma,</i>                                                                                                                                              | <i>Urticaire, érythème noueux, érythème</i>                                |

|                                                              |                              |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                   |                           |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                              |                              |                                                                                                                                                                                                                   | <i>psoriasis, hyperhidrose, chloasma, trouble de la pigmentation, hyperpigmentation, séborrhée, pellicules, hirsutisme, lésions cutanées, réactions cutanées, peau d'orange, naevus stellaire</i> | <i>polymorphe</i>         |
| <i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>       |                              |                                                                                                                                                                                                                   | <i>Dorsalgie, plaintes musculo-squelettiques, myalgie, douleurs dans les extrémités</i>                                                                                                           |                           |
| <i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>     | <i>Mastalgie<sup>5</sup></i> | <i>Menstruations irrégulières<sup>6</sup>, métrorragie<sup>7</sup>, hypertrophie mammaire<sup>8</sup>, augmentation du volume des seins, dysménorrhée, pertes vaginales, kystes ovariens, douleurs pelviennes</i> | <i>Dysplasie cervicale, kystes des annexes utérines, douleurs des annexes utérines, kyste du sein, maladie fibrokystique du sein, dyspareunie, galactorrhée, troubles menstruels.</i>             | <i>Sécrétion mammaire</i> |
| <i>Troubles généraux et anomalies au site administration</i> |                              | <i>Fatigue<sup>9</sup></i>                                                                                                                                                                                        | <i>Douleur thoracique, œdème périphérique, symptômes pseudo-grippaux, inflammation, pyrexie, irritabilité</i>                                                                                     | <i>Rétention hydrique</i> |
| <i>Investigations</i>                                        |                              | <i>Augmentation du poids</i>                                                                                                                                                                                      | <i>Augmentation des triglycérides sanguins, hypercholestérolémie, perte de poids, changements de poids</i>                                                                                        |                           |
| <i>Affections congénitales, familiales et génétiques</i>     |                              |                                                                                                                                                                                                                   | <i>Manifestation de sein accessoire asymptomatique</i>                                                                                                                                            |                           |

<sup>1</sup> Y compris augmentation de la fréquence cardiaque

<sup>2</sup> Y compris la douleur dans l'abdomen supérieur et inférieur, inconfort abdominal, ballonnement

<sup>3</sup> Y compris éruption maculaire

<sup>4</sup> Y compris prurit généralisé

<sup>5</sup> Y compris symptômes et sensibilité mammaires

<sup>6</sup> Y compris ménorragie, hypoménorrhée, oligoménorrhée et aménorrhée

<sup>7</sup> Consistant en hémorragies vaginales et métrorragies

<sup>8</sup> Y compris gonflement des seins / gonflement

<sup>9</sup> Y compris asthénie et malaise général

Les termes MedDRA les plus appropriés ont été utilisés dans le tableau ci-dessus pour décrire les effets indésirables. Les synonymes ou affections apparentées ne sont pas cités, mais doivent être pris en considération.

### Description des effets indésirables

Les événements indésirables graves suivants ont été rapportés chez les utilisatrices de COC et sont présentés dans la rubrique 4.4, "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" :

#### **Tumeurs**

- La fréquence de diagnostic du cancer du sein est légèrement plus élevée chez les utilisatrices de COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le risque supplémentaire est faible par rapport au risque global de cancer du sein. La relation de causalité avec les COC est inconnue.
- Tumeurs du foie
- Carcinome du col utérin

#### **Autres pathologies**

- Femmes avec hypertriglycéridémie (augmentation du risque de pancréatite lors d'utilisation de COC)
- Hypertension
- Apparition ou détérioration de pathologies pour lesquelles l'association avec les COC est incertaine : ictère cholestatique, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie liée à une otosclérose
- Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber les symptômes d'œdème de Quincke héréditaire ou acquis.
- Troubles de la fonction hépatique

- Modification de la tolérance au glucose ou effet sur la résistance périphérique à l'insuline
- Maladie de Crohn, colite ulcéreuse
- Chloasma

#### Interactions

Des hémorragies de privation et/ou l'échec du contraceptif peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec des contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

#### 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 les systèmes nationaux de déclaration:

#### **Belgique:**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance

|                                     |                                             |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|
| Avenue Galilée 5/03<br>1210 BRUSSEL | Boîte Postale 97<br>1000 BRUXELLES<br>Madou |
|-------------------------------------|---------------------------------------------|

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **Luxembourg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
e-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél.: (+352) 2478 5592  
e-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

#### **4.9 Surdosage**

La toxicité orale aiguë de l'éthinylestradiol et du diénogest est très faible. Par exemple, si un enfant prend plusieurs comprimés de Dienobel en une seule fois, des symptômes de toxicité sont peu probables. Les symptômes susceptibles de survenir dans ce cas sont les nausées, les vomissements et des saignements inattendus. Un saignement vaginal peut survenir, même chez les jeunes filles qui n'ont pas encore commencé à avoir leurs règles et qui ont pris accidentellement ce médicament. Un traitement spécifique n'est généralement pas nécessaire. Si nécessaire, instaurer un traitement de soutien.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: progestatifs et œstrogènes, association fixe. Code

ATC: G03AA

Tous les contraceptifs hormonaux ont un taux d'échec très faible s'ils sont utilisés conformément aux instructions. Le taux d'échec peut augmenter s'ils ne sont pas utilisés conformément aux instructions (par exemple, en cas d'oubli de comprimés).

Dans les essais cliniques réalisés avec Dienobel, les indices de Pearl suivants ont été calculés :

Indice de Pearl non ajusté : 0,454 (limite supérieure IC 95 % : 0,701)

Indice de Pearl ajusté : 0,182 (limite supérieure IC 95 % : 0,358).

Dienobel est une association à activité anti-androgénique pour la contraception orale en utilisant l'éthinylestradiol et le diénogest, un progestatif.

L'effet contraceptif de Dienobel repose sur l'interaction de divers facteurs, dont les plus importants sont l'inhibition de l'ovulation et les modifications de la sécrétion cervicale.

L'effet anti-androgène de l'association d'éthinylestradiol et de diénogest repose, entre autres, sur la réduction de la concentration sérique d'androgènes. Une étude multicentrique réalisée avec Dienobel a montré une amélioration significative des symptômes d'acné légère à modérée, ainsi qu'un effet favorable sur la séborrhée.

Le diénogest est un dérivé de la 19-nortestostérone dont l'affinité in vitro pour le récepteur de la progestérone est 10 à 30 fois plus faible que les autres progestatifs synthétiques. Les données in vivo chez l'animal ont révélé un puissant effet progestatif et un effet anti-androgène. In vivo, le diénogest n'a pas d'effet androgène, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significatif.

Lorsque le diénogest est administré seul, la dose nécessaire pour inhiber l'ovulation est définie à 1 mg/jour.

Avec l'utilisation de COC plus fortement dosés (50 µg d'éthinylestradiol), on observe une diminution du risque de carcinome endométrial et ovarien. En l'absence de confirmation, on ignore si cela s'applique également aux COC plus faiblement dosés.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

- Ethinylestradiol

### Absorption

L'éthinylestradiol est absorbé rapidement et entièrement après administration orale. Les concentrations sériques maximales, de l'ordre de 67 pg/ml, sont atteintes environ 1,5 à 4 heures après la prise d'un comprimé de Dienobel.

Pendant l'absorption et le métabolisme hépatique de premier passage, l'éthinylestradiol est largement métabolisé, la biodisponibilité orale moyenne étant de l'ordre de 44 %.

### Distribution

L'éthinylestradiol se lie fortement (à environ 98 %), mais non spécifiquement à l'albumine sérique et induit une hausse des concentrations sériques de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG). Le volume de distribution absolu de l'éthinylestradiol se situe entre 2,8 et 8,6 l/kg.

### Biotransformation

L'éthinylestradiol est sujet à une conjugaison présystémique dans la muqueuse de l'intestin grêle et dans le foie.

Il est métabolisé principalement par hydroxylation aromatique, mais de nombreux différents métabolites hydroxylés et méthylés sont formés. Ils sont présents sous forme de métabolites libres et de métabolites conjugués avec des glucuronides et des sulfates.

La clairance est d'environ 2,3 à 7 ml/min/kg.

#### Elimination

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases, caractérisées par des demi-vies d'environ 1 heure et 10 – 20 heures.

L'éthinylestradiol n'est pas éliminé sous forme inchangée. Les métabolites sont excrétés dans l'urine et la bile selon un rapport de 4:6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

#### Etat d'équilibre

L'état d'équilibre est atteint pendant la seconde moitié du cycle de traitement, quand le taux sérique d'éthinylestradiol est environ deux fois plus élevé que celui d'une dose unique.

- Diénogest

#### Absorption

Le diénogest est absorbé rapidement et quasi complètement après administration orale. Les concentrations sériques maximales, de 51 ng/ml, sont atteintes environ 2,5 heures après la prise unique d'un comprimé de Dienobel. Une biodisponibilité absolue d'environ 96 % a été détectée en association avec l'éthinylestradiol.

#### Distribution

Le diénogest se lie à l'albumine sérique et ne se lie pas à la SHBG ni à la transcortine (CBG). Quelque 10 % du taux sérique total de la substance se retrouve sous forme de stéroïde libre. 90 % ne se lie pas spécifiquement à l'albumine. L'augmentation du taux de SHBG induite par l'éthinylestradiol n'affecte pas la fixation du diénogest aux protéines sériques. Le volume de distribution apparent du diénogest varie entre 37 et 45 litres.

#### Biotransformation

Le diénogest est principalement métabolisé par hydroxylation et par conjugaison en métabolites largement inactifs sur le plan endocrinologique. Ces métabolites sont rapidement éliminés du plasma, si bien qu'à part le diénogest sous forme inchangée, aucun métabolite essentiel n'a été retrouvé dans le plasma humain. La clairance totale (Cl/F) après une dose unique est de 3,6 l/h.

#### Elimination

Les concentrations sériques du diénogest diminuent selon une demi-vie d'environ 9 heures. Seules des quantités négligeables de diénogest sont excrétées par voie rénale sous forme inchangée. Après administration orale de 0,1 mg de diénogest par kg de poids corporel, le rapport entre excrétion rénale et excrétion fécale est de 3:2. Quelque 86 % de la dose administrée est éliminée dans les 6 jours, la majorité (à savoir 42 %) étant excrétée dans les urines durant les premières 24 heures.

#### Etat d'équilibre

La pharmacocinétique du diénogest n'est pas influencée par les taux de SHBG. Dans le cas d'une prise quotidienne, les taux sériques de la substance sont multipliés par 1,5 et atteignent l'état d'équilibre après 4 jours d'administration.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études précliniques avec l'éthinylestradiol et le diénogest confirment les effets œstrogéniques et progestatifs attendus.

Les données précliniques recueillies dans les études classiques de toxicité de doses répétées, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicité pour la reproduction ne révèlent aucun risque particulier pour l'humain. Il faut cependant garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certaines tumeurs et de

tissus hormono-dépendants.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium  
Amidon de maïs  
Povidone K-30

#### Pelliculage

Hypromellose 2910  
Macrogol 400 (PEG)  
Dioxyde de titane (E171)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C  
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette en PVC/PVDC/Aluminium, présentations: 21, 3x21, 6x21 et 13x21 comprimés pelliculés. Les plaquettes peuvent être accompagnées d'un étui.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

EFFIK Benelux NV/SA  
Route de Lennik 451  
1070 Anderlecht

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE456933

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 28 mars 2014  
Date de dernier renouvellement : 24 octobre 2018

**10. DATE DE LA REVISION DU TEXTE**

11/2022

Date d'approbation : 04/2025