

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Louise 2 mg / 0,03 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de diénogest et 0,03 mg d'éthinylestradiol.

Excipients à effet notoire : lactose monohydraté (54,6 mg), glucose (0,085 mg), lécithine de soja (0,031 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimés pelliculés de couleur blanche ou blanc cassé, de forme ronde et biconvexe.

## 4. DONNÉES 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 Louise 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 Louise 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*

Usage oral.

#### *Posologie*

Avec une bonne utilisation de la contraception orale combinée, l'échec est d'environ 1% par an. Si un comprimé est oublié ou pris incorrectement, la fréquence d'échec peut augmenter.

#### **Comment prendre Louise ?**

Les comprimés doivent être pris tous les jours à la même heure environ, si nécessaire avec un peu de liquide. Prendre un comprimé par jour pendant 21 jours consécutifs. La prise des comprimés de la plaquette suivante débutera après un intervalle de 7 jours sans comprimé, au cours duquel une hémorragie de privation se produit habituellement. Cela commence généralement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut ne pas être terminé au moment de la prise du premier comprimé de la plaquette suivante.

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.

Il est conseillé de prendre le traitement à long terme, tout en respectant les principes relatifs à l'indication de contraception.

### **Comment débiter Louise ?**

*Sans contraception hormonale antérieure (au cours du mois précédent)*

Un comprimé pelliculé doit être pris à partir du premier jour du cycle menstruel (le premier jour des règles correspondant au Jour 1). Il peut également être pris entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour des règles, mais dans ce cas, d'autres moyens de contraception barrières doivent être utilisés pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

*Après avoir pris un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné/COC, anneau vaginal, dispositif transdermique)*

La prise de Louise doit débiter de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé contenant des substances actives du COC utilisé précédemment, et au plus tard, le lendemain de la période habituelle sans comprimé ou sous placebo du COC précédent. Dans le cas où un anneau vaginal ou un patch transdermique a été utilisé, une femme doit commencer à prendre Louise de préférence le jour du retrait et au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

*Après avoir utilisé un progestatif seul (minipilule, injection, implant) ou un dispositif intra-utérin libérant un progestatif (DIU)*

Les femmes peuvent passer à Louise à tout moment après avoir pris une minipilule (un implant ou un SIU dès le jour de son retrait, ou reçu une injection au moment prévu de l'injection suivante). Mais dans tous les cas, il doit recommander d'utiliser en plus une méthode barrière de contraception pendant les 7 premiers jours de la prise des comprimés.

*Utilisation après un avortement durant le premier trimestre*

Les femmes peuvent prendre Louise immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire.

*Utilisation en post-partum et après un avortement durant le second trimestre*

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6

Il convient de conseiller aux femmes de commencer la prise 21 à 28 jours après l'accouchement ou après un avortement durant le second trimestre. Si la prise du produit se fait plus tard, il convient de conseiller aux femmes d'utiliser en plus une méthode contraceptive barrière pendant les 7 premiers jours. Toutefois, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, toute possibilité de grossesse doit être exclue avant de débiter le COC. Sinon, la femme peut également attendre ses prochaines règles.

### **Conseils en cas d'oubli de pilules**

Si vous prenez le comprimé oublié **dans les 12 heures**, aucune précaution supplémentaire n'est nécessaire ; prenez le comprimé oublié dès que possible, puis les comprimés pelliculés suivants au moment habituel.

Si le comprimé pelliculé est oublié pendant **plus de 12 heures**, la protection contraceptive peut être réduite. Dans ce cas, les règles suivantes doivent être observées :

1. La prise de comprimés pelliculés ne doit pas être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. Pour une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien, les comprimés pelliculés doivent être pris pendant 7 jours sans interruption.

Sur la base de ces principes, les conseils suivants peuvent être donnés dans la pratique quotidienne :

*Première semaine*

La patiente doit prendre le dernier comprimé pelliculé oublié dès qu'elle se rappelle, même si cela signifie qu'il lui faut prendre deux comprimés le même jour, et ensuite continuer à prendre les comprimés pelliculés au moment prévu. Des précautions contraceptives supplémentaires (par ex. des préservatifs) doivent être prises pendant les 7 jours suivants. Toutefois, s'il y a eu des rapports sexuels dans les 7 jours précédant l'oubli, une grossesse ne peut être exclue. Le risque de tomber enceinte est proportionnel au nombre de comprimés oubliés et il augmente plus le jour de l'oubli est proche de la période sans comprimé.

*Seconde semaine*

La patiente doit prendre le dernier comprimé pelliculé oublié dès qu'elle se rappelle, même si cela signifie qu'il lui faut prendre deux comprimés le même jour, et ensuite continuer à prendre les comprimés pelliculés au moment prévu. Si elle a pris ses comprimés pelliculés régulièrement au cours des 7 jours précédents, elle ne doit pas prendre de précautions contraceptives supplémentaires. Toutefois, si elle a oublié plus d'un comprimé pelliculé ou si elle n'a pas pris les comprimés pelliculés régulièrement, des précautions contraceptives supplémentaires doivent être prises pendant les 7 jours suivants.

*Troisième semaine*

A cet égard, le risque de réduction de l'efficacité contraceptive est important, étant donné la période sans comprimés à venir. Toutefois, on peut prévenir la réduction de la protection contraceptive en adaptant le schéma de prise des comprimés pelliculés. En suivant l'un des deux protocoles suivants, il n'est pas nécessaire de prendre des précautions contraceptives supplémentaires pour autant que la patiente ait pris ses comprimés pelliculés régulièrement au cours des 7 jours précédents. Si tel n'est pas le cas, le premier protocole sera suivi et il sera nécessaire de prendre des précautions contraceptives supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. La patiente doit prendre le dernier comprimé pelliculé oublié dès qu'elle se rappelle, même si cela signifie qu'il lui faut prendre deux comprimés le même jour, et ensuite continuer à prendre les comprimés pelliculés au moment prévu. La plaquette suivante sera débutée dès que celle en cours sera terminée, c'est-à-dire qu'il n'y aura aucun intervalle entre les deux plaquettes. Il est peu probable que la patiente ait une hémorragie de privation avant la fin de la seconde plaquette, mais elle pourrait toutefois observer du spotting ou une métrorragie les jours où elle prend les comprimés.
2. La seconde possibilité consiste à arrêter la plaquette commencée, observer une période sans comprimé de sept jours (en tenant compte des jours où les comprimés ont été oubliés), puis enchaîner avec une nouvelle plaquette.

Si plusieurs comprimés de la plaquette actuelle ont été oubliés et qu'aucune hémorragie de privation n'apparaît pendant la période sans comprimé, la possibilité d'une grossesse ne peut être exclue.

**Dérangement gastro-intestinal**

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple, vomissements et diarrhée), l'absorption du produit peut ne pas être complète et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises.

En cas de vomissement dans les 3 à 4 heures après la prise d'un comprimé, appliquer les conseils en cas d'oubli de pilule, indiqués à la rubrique 4.2 Conseils en cas d'oubli de pilules. Si la femme ne souhaite pas changer son schéma habituel de prise des comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette.

**Retarder ou modifier le moment des règles**

Pour retarder l'arrivée des règles après avoir terminé la plaquette précédente, la prise de Louise doit se poursuivre sans respecter d'intervalle sans comprimé. Pendant l'utilisation de la seconde plaquette, la patiente pourrait observer du spotting ou une métrorragie tandis qu'elle prend ses comprimés. Après avoir terminé la seconde plaquette, elle attendra 7 jours sans prendre de comprimés et elle pourra ensuite recommencer Louise.

Si elle souhaite modifier le premier jour de ses règles, la durée de la période sans comprimés peut être raccourcie en conséquence. Toutefois, plus la période sans comprimé est courte, plus la probabilité d'avoir du spotting ou une métrorragie durant l'utilisation de la seconde plaquette est élevée. (Cette situation est semblable à celle où le cycle menstruel est retardé).

### **Informations supplémentaires pour les populations de patients particulières**

#### *Population pédiatrique*

Louise est indiqué uniquement après l'apparition des règles.

#### *Personnes âgées*

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

#### *Insuffisance hépatique*

Louise est contre-indiqué chez les femmes présentant une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »).

#### *Insuffisance rénale*

Louise n'a pas été étudié chez les patientes présentant une insuffisance rénale. Les données actuellement disponibles ne suggèrent pas de modification du traitement dans cette population de patientes.

### **4.3 Contre-indications**

En cas de persistance des maladies et affections suivantes, l'utilisation de contraceptifs oraux combinés est contre-indiquée. Dans l'éventualité où les maladies citées ci-dessous se déclareraient pendant l'utilisation des comprimés pelliculés de contraception combinée, leur utilisation doit être immédiatement interrompue.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
  - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
  - Prédisposition 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
  - dyslipoprotéinémie sévère
- Présence ou antécédents de trouble hépatique sévère, tant que les valeurs hépatiques ne sont pas revenues à la normale ;
- Présence ou antécédents de tumeur hépatique (bénigne ou maligne) ;
- Malignité liée aux stéroïdes sexuels, connue ou suspectée (par ex. des organes génitaux ou du sein) ;
- Saignements vaginaux d'origine inconnue ;
- Grossesse ou suspicion de grossesse ;
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Louise est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et le dasabuvir ou les médicaments contenant glecaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir /velpatasvir /voxilaprévir (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 Louise 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 Louise doit être discutée entre le médecin et la patiente.

- 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 Louise peuvent augmenter ce risque jusqu'à 1,6 fois. 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 avec Louise, 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 à faible dose contenant du lévonorgestrel, environ 6<sup>1</sup> développeront une TEV sur une période d'un an.

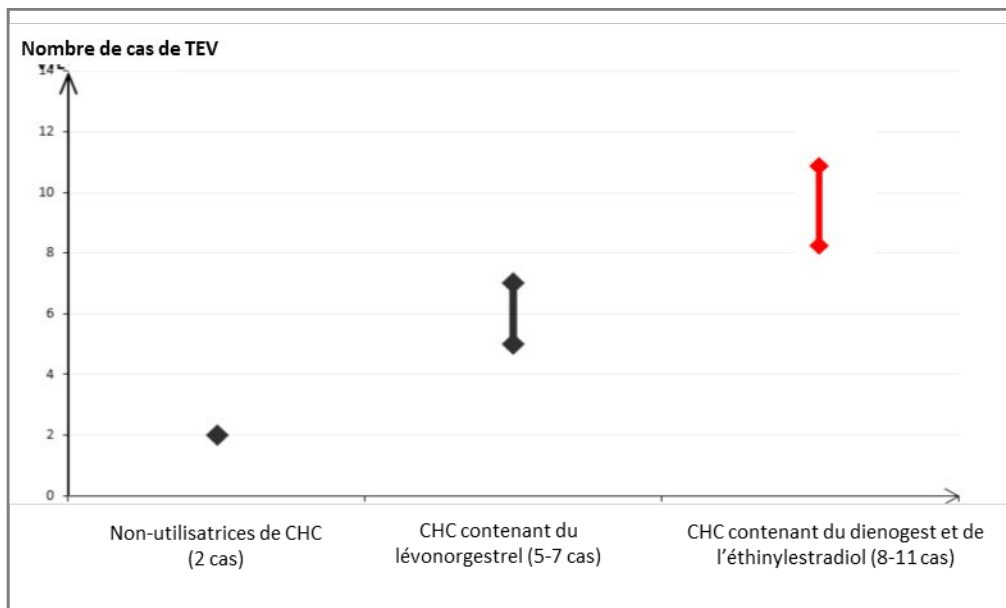
<sup>1</sup> Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6

On estime<sup>2</sup> que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du diénogest et de l'éthinylestradiol, entre 8 et 11 femmes développeront une TEV sur une période d'un an.

Le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

### Nombre de TEV pour 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, cérébrales 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).

Louise 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)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le

<sup>2</sup> Les données d'une méta-analyse estiment que le risque de TEV chez les utilisatrices de Louise est légèrement plus élevé que chez les utilisatrices de COC contenant du lévonorgestrel (Rapport de risque de 1,57, intervalle de 1,07 à 2,30).

à 30 kg/m <sup>2</sup> )	risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur  Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée.  Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Louise 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 « Fertilité, 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 inexpliquée 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). Louise est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

**Tableau : Facteurs de risque de TEA**

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m <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.

Facteur de risque	Commentaire
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 oeil 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**

Le facteur de risque de cancer du col de l'utérus le plus important est une infection persistante au HPV (papilloma virus humain). Dans des études épidémiologiques, on a signalé un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices à long terme de COC, mais la mesure dans laquelle cela est attribuable aux effets confondants d'autres facteurs identifiés, tels que le dépistage du cancer du col et le comportement sexuel, notamment l'utilisation de contraceptifs barrière, reste un sujet controversé.

Une méta-analyse regroupant 54 études épidémiologiques a rapporté une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes qui utilisent actuellement un COC. Le risque élevé diminue progressivement pour retrouver des valeurs du risque lié à l'âge au cours des 10 années après l'arrêt des COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre important de diagnostics de cancer du sein chez les utilisatrices actuelles et récentes de COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études n'apportent pas la preuve d'un lien de causalité. La tendance observée à l'augmentation du risque peut être due à un diagnostic plus précoce des cancers du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à une combinaison des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant déjà utilisé un COC semblent être moins avancés sur le plan clinique que les cancers diagnostiqués chez les femmes naïves de COC.

Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes ou, encore plus rarement, des tumeurs hépatiques malignes ont été signalées chez les utilisatrices de COC. Dans quelques cas isolés, ces tumeurs ont provoqué des hémorragies abdominales engageant le pronostic vital. Une tumeur hépatique doit être envisagée lors du diagnostic différentiel en cas de douleurs sévères dans la partie supérieure de

l'abdomen, d'hépatomégalie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale chez les femmes prenant des COC.

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

### **Autres affections**

Les femmes présentant ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycémie peuvent avoir un risque accru de pancréatite avec l'utilisation de COC.

Bien qu'une légère augmentation de la tension artérielle ait été signalée chez de nombreuses femmes prenant des COC, les cas d'augmentation cliniquement importante sont rares. Toutefois, si, au cours de l'utilisation d'un COC, la tension artérielle est systématiquement élevée, le médecin doit envisager l'arrêt du COC et le traitement de l'hypertension. Si nécessaire, le COC peut être réintroduit si des valeurs normotensives peuvent être obtenues avec un traitement antihypertenseur.

L'apparition ou l'aggravation des affections suivantes a été signalée en cas de grossesse ou d'utilisation de COC, mais le lien avec l'utilisation de COC n'est pas avéré : jaunisse et/ou prurit lié à une cholestase, cholélithiase, porphyrie, lupus érythémateux systémique, syndrome urémique hémolytique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, perte auditive liée à une otosclérose.

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes de l'angioœdème héréditaire et acquis.

Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à ce que les marqueurs de la fonction hépatique reviennent à la normale. La récurrence d'un ictère cholestatique préalablement apparu pendant une grossesse ou pendant une utilisation antérieure de stéroïdes sexuels exige l'arrêt des COC.

Bien que les COC puissent avoir un effet sur l'insulinorésistance périphérique et la tolérance au glucose, aucune donnée ne justifie de changer le schéma thérapeutique chez les femmes diabétiques qui utilisent des COC à faible dose (< 0,05 mg d'éthinylestradiol). Toutefois, les femmes diabétiques doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique peuvent être associées à l'utilisation de COC.

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.

Un chloasma peut occasionnellement se développer, notamment chez les femmes qui présentent des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes prédisposées au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles prennent des COC.

### **Consultation/examen médical**

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

L'amélioration de l'acné nécessite généralement un traitement d'au moins 3 mois.

### **Fiabilité réduite**

Il est possible que la fiabilité des contraceptifs oraux combinés soit réduite dans les circonstances suivantes : si la patiente ne prend pas les comprimés pelliculés de manière régulière, en cas de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou en cas d'interaction avec d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

### **Modification des saignements**

Comme avec tous les COC, des saignements irréguliers (spotting ou métrorragie) peuvent se produire, particulièrement au cours des premiers mois de traitement. Ainsi, la recherche de la cause de saignements irréguliers n'est pertinente qu'après une période d'adaptation d'environ trois cycles.

En cas de saignements persistants ou de saignements irréguliers après des cycles réguliers, les causes non hormonales doivent être investiguées et des mesures diagnostiques adéquates sont indiquées pour exclure une malignité ou une grossesse. Un curetage peut également être nécessaire.

Chez certaines femmes, l'hémorragie de privation peut ne pas survenir pendant la période sans comprimé. Si le COC a été pris conformément aux consignes décrites à la rubrique 4.2, le risque de grossesse est très faible. Toutefois, si la prise n'a pas été faite conformément à ces instructions avant la première hémorragie de privation manquée, ou si deux hémorragies de privation sont manquées, l'absence de grossesse doit d'abord être confirmée avant de poursuivre le COC.

### **Ce médicament contient du lactose, du glucose et de la lécithine (soja).**

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament

Si vous êtes allergique à l'arachide ou au soja, n'utilisez pas ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

### **Interactions avec d'autres médicaments**

Remarque : les informations de prescription des médicaments concomitants doivent être consultées afin d'identifier les possibles interactions.

#### *Influence des autres médicaments sur Louise*

Des interactions peuvent survenir avec des médicaments inducteurs des enzymes microsomiales, ce qui peut entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et par conséquent, provoquer des saignements intermenstruels et/ou l'échec de la contraception.

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

Les femmes qui prennent des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques doivent temporairement utiliser une méthode barrière ou un autre moyen de contraception en plus du COC. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée de la prise concomitante du médicament et pendant 28 jours après l'arrêt.

Si l'un de ces médicaments est poursuivi après la fin des comprimés de la plaquette de COC, la plaquette suivante doit être commencée juste après, sans observer la période habituelle sans comprimé.

*Substances augmentant la clairance des COC (efficacité réduite des COC par induction enzymatique) par ex. :*

phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine et aussi potentiellement oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine et produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

*Substances ayant des effets variables sur l'efficacité des COC, par ex. :*

Lorsqu'elles sont administrées conjointement à des COC, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC et d'inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse peuvent augmenter ou diminuer la concentration plasmatique en œstrogènes ou en progestines. Ces modifications peuvent être cliniquement significatives, dans certains cas.

*Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques)*

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

Les inhibiteurs forts et modérés du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (par ex. itraconazole, voriconazole et fluconazole), vérapamil, les macrolides (par ex. clarithromycine, érythromycine), diltiazem et le jus de pamplemousse, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques en œstrogène ou en progestine ou des deux hormones.

Des doses d'etoricoxib de 60 à 120 mg/jour ont montré des concentrations plasmatiques en éthinyloestradiol multipliées par 1,4 à 1,6, respectivement, surtout lorsque le médicament était pris concomitamment à un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinyloestradiol.

*Effets de Louise sur les autres médicaments*

Les COC peuvent avoir des effets sur le métabolisme d'autres substances actives. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent augmenter (par ex. cyclosporine) ou diminuer (par ex. lamotrigine).

Toutefois, d'après les données *in vitro*, une inhibition des enzymes du CYP par le diénogest est peu probable aux doses thérapeutiques.

*In vitro*, l'éthinyloestradiol est un inhibiteur réversible des CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2 et un inhibiteur étroitement lié aux CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2. Dans les essais cliniques, l'administration d'un contraceptif hormonal contenant de l'éthinyloestradiol n'a pas entraîné d'augmentation, ou très modeste, des concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 (par ex. midazolam), tandis que les concentrations plasmatiques des substrats du CYP1A2 peuvent augmenter légèrement (par ex. théophylline) ou modérément (par ex. mélatonine et tizanidine).

### **Interactions pharmacodynamiques**

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans

ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).

C'est pourquoi les utilisatrices de Louise doivent adopter un autre mode de contraception (par ex. un contraceptif contenant uniquement un progestatif ou une méthode non hormonale) avant de commencer ces associations de médicaments. Louise peut être repris 2 semaines après l'arrêt de ces associations de médicaments.

#### *Autres formes d'interactions*

##### **Examens biologiques**

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut influencer les résultats de certains examens biologiques, notamment : les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénale et rénale, les taux plasmatiques de (porteur) protéines, p.ex. les globulines de liaison des corticostéroïdes, et les fractions lipidiques/lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme des carbohydrates et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Ces modifications restent toutefois dans une fourchette normale.

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

##### ***Grossesse***

Louise n'est pas indiqué pendant la grossesse.

Si une grossesse survient pendant la prise de Louise, le médicament doit être arrêté immédiatement. Les nombreuses études épidémiologiques n'ont révélé aucun risque accru d'anomalie congénitale chez les enfants nés de femmes prenant un COC avant la grossesse, ni aucun effet tératogène lorsque les contraceptifs oraux combinés étaient pris par inadvertance pendant la grossesse.

Le risque accru de TEV pendant la période post-partum doit être pesé lors de la reprise de Louise (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### ***Allaitement***

L'utilisation de contraceptifs oraux combinés pendant l'allaitement peut entraîner une réduction de la quantité de lait produite et une modification de la composition du lait. De petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait. Ces quantités peuvent affecter l'enfant. Par conséquent, Louise ne doit pas être utilisée avant sevrage complet de l'enfant.

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

Aucune étude sur les effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Aucun effet sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines par les utilisateurs de Louise n'a été observé.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### **Résumé du profil de sécurité d'emploi**

La fréquence des effets indésirables rapportées lors d'essais cliniques (n=4942) portant sur le diénogest/éthinylestradiol en tant que contraceptif oral sont présentées par groupes dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

La classification suivante a été utilisée pour préciser la fréquence des effets secondaires :

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).

<b>Classes de Systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b> ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )	<b>Peu fréquent</b> ( $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ )	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$ )	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>Infections et infestations</b>		Vaginite, vulvovaginite, candidose vaginale ou infections vulvo-vaginales fongiques	Salpingo-ovarite, infections urinaires, cystite, mastite, cervicite, infections fongiques, candidose, herpès, grippe, bronchite, sinusite, infections des voies respiratoires supérieures, infections virales	
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</b>			Léiomyome utérin, lipome du sein	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			Anémie	
<b>Affections du système immunitaire</b>			Hypersensibilité	Exacerbation des symptômes de l'angioœdème héréditaire et acquis.
<b>Affections endocriniennes</b>			Virilisme	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Augmentation de l'appétit	Anorexie	
<b>Affections psychiatriques</b>		Humeur dépressive	Dépression, troubles mentaux, insomnie, troubles du sommeil, agressivité	Modifications de l'humeur, augmentation de la libido, diminution de la libido
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées	Étourdissements, migraine	Ait, troubles vasculaires cérébraux, dystonie	
<b>Affections oculaires</b>			Sècheresse oculaire, irritation oculaire, oscillopsie, diminution de l'acuité visuelle	Intolérance aux lentilles de contact

<b>Classes de Systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent (≥ 1/100 à &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (≥ 1/1000 à &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (≥ 1/10 000 à &lt; 1/1000)</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Perte auditive soudaine, acouphènes, vertiges, troubles de l'audition	
<b>Affections cardiaques</b>			Troubles cardiovasculaires, tachycardie <sup>1</sup>	
<b>Affections vasculaires</b>		Hypertension, hypotension	« événements thromboemboliques veineux et artériels »*, thrombophlébite diastolique Hypertension, orthostatique dysrégulation vasculaire, bouffées vasomotrices, Veines variqueuses, troubles veineux, douleurs veineuses  Thrombo-embolie veineuse (tev), Thrombo-embolie artérielle (tae)	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Asthme, hyperventilation	
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Douleurs abdominales <sup>2</sup> , nausées, vomissements, diarrhée	Gastrite, gastro-entérite, dyspepsie	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Acné, alopecie, éruption cutanée <sup>3</sup> , prurit <sup>4</sup>	Dermatite allergique, dermatite atopique /neurodermatite, eczéma, psoriasis, hyperhidrose, chloasma, troubles de la pigmentation, /hyperpigmentation, séborrhée, pellicules, hirsutisme, affections cutanées, réactions	Urticaire, érythème noueux, érythème polymorphe

Classes de Systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000)	Fréquence indéterminée
			cutanées, capitons, angiome stellaire	
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			Douleurs dorsales, troubles musculo-squelettiques, myalgie, douleur dans les extrémités	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Douleurs mammaires <sup>5</sup>	Menstruations irrégulières <sup>6</sup> , saignements intermenstruels <sup>7</sup> , hypertrophie mammaire <sup>8</sup> , œdème mammaire, dysménorrhée, pertes génitales/vaginales, kyste ovarien, douleur pelviennes	Cervical dysplasie, kystes dans les annexes utérines, douleurs dans les annexes utérines, kystes mammaires, mastopathie fibrokystique, dyspareunie, galactorrhée, troubles menstruels	Écoulement mammaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Fatigue <sup>9</sup>	Douleur thoracique, œdème périphérique, syndrome de type grippal, inflammation, pyrexie, irritabilité	Rétention hydrique
<b>Investigations</b>		Fluctuations du poids <sup>10</sup>	Augmentation des triglycérides sanguins, hypercholestérolémie	
<b>Affections congénitales, familiales et génétiques</b>			Manifestation de sein surnuméraire asymptomatique	

<sup>1</sup> Dont accélération du rythme cardiaque

<sup>2</sup> Dont douleurs dans les régions supérieures et inférieures de l'abdomen, gêne/distension abdominale

<sup>3</sup> Dont éruption maculaire

<sup>4</sup> Dont prurit généralisé

<sup>5</sup> Dont gêne et tension mammaire

<sup>6</sup> Dont ménorragie, hypoménorrhée, oligoménorrhée et aménorrhée

<sup>7</sup> Composé d'hémorragie vaginale et métrorragie

<sup>8</sup> Dont congestion et gonflement mammaires

<sup>9</sup> Dont asthénie et malaise

<sup>10</sup> Dont prise de poids, perte de poids et fluctuations

\* Fréquence estimée d'après des études épidémiologiques portant sur un groupe de contraceptifs combinés.

Les « événements thromboemboliques veineux et artériels » désignent les événements suivants : occlusion veineuse profonde périphérique, thrombose et embolie/occlusion vasculaire pulmonaire, thrombose, embolie et crise cardiaque/infarctus du myocarde/infarctus cérébral et événement vasculaire non hémorragique

### Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables observés à une très faible fréquence ou avec apparition tardive des symptômes relatifs à la famille des contraceptifs oraux combinés sont indiqués ci-dessous (voir également les rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Un risque accru d'événements thrombotiques et thromboemboliques artériels et veineux, notamment infarctus du myocarde, AVC, AIT, thrombose veineuse et embolie pulmonaire, a été observé chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés ; ces risques sont abordés plus en détail à la rubrique 4.4.

#### *Tumeurs*

- La fréquence de diagnostic du cancer du sein est légèrement supérieure chez les utilisatrices de COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le risque supplémentaire est faible compte tenu du risque global de développer un cancer du sein. Le lien de causalité avec l'utilisation de COC est inconnu.
- Tumeurs du foie (bénignes et malignes)

#### *Autres affections*

- Femmes présentant une hypertriglycéridémie (risque accru de pancréatite pendant l'utilisation de COC)
- Hypertension
- Apparition ou détérioration de maladies pour lesquelles le lien avec les COC n'est pas avéré : jaunisse et/ou prurit associé à une cholestase, formation de calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux systémique, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, perte auditive due à une otosclérose
- Troubles hépatiques
- Modification de la tolérance au glucose ou influence sur l'insulinorésistance périphérique
- Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique
- Chloasma.

#### *Interactions*

Les saignements intermenstruels et/ou l'échec de la contraception peuvent être dus à des interactions médicamenteuses (inducteurs enzymatiques) avec les 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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via:

**En Belgique** : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîtes Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

**En Luxembourg** : 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

Aucun effet nocif grave dû à un surdosage n'a été signalé. Les symptômes suivants peuvent apparaître : nausées, vomissements et saignements de retrait. Des saignements peuvent également survenir chez les jeunes filles qui ne sont pas encore réglées et qui ont pris ce produit accidentellement. Il n'existe pas d'antidote et tout éventuel traitement doit être symptomatique.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et œstrogènes, association fixe, dienogest et éthinylestradiol, code ATC : G03AA16.

L'action contraceptive des contraceptifs oraux combinés repose sur l'interaction de différents facteurs dont les plus importants sont le blocage de l'ovulation et la modification de la glaire cervicale.

Outre la protection contre la grossesse, les contraceptifs oraux combinés offrent d'autres avantages qui, outre leurs propriétés négatives (voir les avertissements et précautions d'emploi, effets secondaires), peuvent être utiles pour décider de choisir ou non cette méthode de contraception. Le cycle est plus régulier, les menstruations sont souvent moins douloureuses et les saignements sont plus faibles. Cela peut réduire l'apparition de la carence en fer.

Le progestatif de Louise, le dienogest, est un puissant progestatif et est considéré comme le seul dérivé de la nortestostérone ayant une activité antiandrogénique. La preuve de cette activité antiandrogénique a été démontrée dans un essai clinique avec des patients souffrant d'acné vulgaire inflammatoire.

Dienogest présente également un profil lipidique favorable avec une augmentation de la composante HDL.

En outre, la réduction du risque de cancer de l'endomètre et des ovaires a été prouvée. En outre, de fortes doses de contraceptifs oraux combinés (0,05 mg d'éthinylestradiol) réduisent l'incidence des kystes dans les ovaires, des maladies inflammatoires du bassin, des maladies bénignes du sein et des grossesses extra-utérines. Il n'a pas encore été confirmé si cela s'applique aux COC à faible dose.

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

#### Ethinylestradiol

##### *Absorption*

Administré oralement, l'éthinylestradiol est rapidement et totalement absorbé. Après l'ingestion de Louise, une concentration sérique maximale d'environ 67 pg/ml est atteinte après 1,5-4 heures. Après absorption et effet de premier passage, l'éthinylestradiol est largement métabolisé. Sa biodisponibilité orale moyenne est donc d'environ 44 %.

##### *Distribution*

L'éthinylestradiol se lie fortement, mais de manière non spécifique, à l'albumine sérique (environ 98 %) et il augmente les taux sériques de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG). Le volume de distribution apparent de l'éthinylestradiol est d'environ 2,8 – 8,6 l/kg.

##### *Biotransformation*

L'éthinylestradiol est conjugué à la fois dans la muqueuse de l'intestin grêle et dans le foie.

L'éthinylestradiol est métabolisé par hydroxylation aromatique. Toutefois, de nombreux dérivés

hydroxylés et méthylés sont formés et se retrouvent sous une forme libre, glucuronée ou sulfatée. Le taux de clairance métabolique a été estimé à environ 2,3-7 ml/min/kg.

#### *Élimination*

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases caractérisées par des demi-vies de 1 heure et de 10-20 heures. Le médicament n'est pas excrété sous une forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés selon un rapport urinaire/biliaire de 4:6. La demi-vie d'élimination des métabolites est environ 1 jour.

#### *État d'équilibre*

L'état d'équilibre est atteint au cours de la deuxième moitié de la période de traitement, lorsque le taux sérique est deux fois plus élevé que celui atteint après une dose unique.

#### DiénoGEST

##### *Absorption*

Administré oralement, le diénoGEST est rapidement et quasi totalement absorbé. Après ingestion de Louise, des concentrations sériques maximales d'environ 51 pg/ml sont atteintes après 2,5 heures. En association avec l'éthinylestradiol, sa biodisponibilité moyenne est d'environ 96 %.

##### *Distribution*

Le diénoGEST se lie à l'albumine sérique, mais il ne se lie ni à la SHBG ni à la transcortine (CBG). Environ 10 % des concentrations sériques du médicament se retrouvent sous une forme non liée, alors que 90 % sont liés de manière non spécifique à l'albumine.

Le diénoGEST possède un volume de distribution apparent d'environ 37-45 l.

##### *Biotransformation*

Le diénoGEST est principalement métabolisé par hydroxylation bien que la conjugaison joue également un rôle important dans la production de métabolites inactifs d'un point de vue endocrinien. Ces métabolites sont rapidement éliminés du plasma. Ainsi, excepté le diénoGEST sous une forme inchangée, aucune quantité significative de ses métabolites ne peut être détectée dans le plasma humain. Après une dose unique, la clairance totale (Cl/F) est de 3,6 l/heure.

#### *Élimination*

Le diénoGEST possède une demi-vie de 8,5-10,8 heures. Seules des quantités négligeables de diénoGEST sont excrétées via les reins sous une forme inchangée. Les métabolites du diénoGEST sont excrétés dans l'urine et la bile dans un rapport de 3:1. La demi-vie d'élimination des métabolites est de 14,4 heures.

#### *État d'équilibre*

La pharmacocinétique du diénoGEST n'est pas influencée par la concentration sérique des protéines SHBG. En cas d'utilisation quotidienne, la concentration sérique de diénoGEST augmente jusqu'à une fois et demie et l'état d'équilibre est atteint après 4 doses quotidiennes.

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

Aucune donnée de toxicité préclinique obtenue avec les études conventionnelles n'affirme qu'une utilisation répétée de ce produit puisse constituer un facteur de risque particulier en matière de génotoxicité et de carcinogénicité, excepté les faits habituellement liés à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés mentionnés ci-dessus.

Il convient toutefois de garder à l'esprit que les hormones sexuelles peuvent favoriser la croissance de tissus et de tumeurs hormono-dépendants.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium  
Amidon de maïs  
Povidone 30  
Talc

#### Pelliculage

Opaglos 2 clear, contenant :  
Carmellose sodique  
Glucose  
Maltodextrine  
Citrate de sodium dihydraté  
Lécithine de soja

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquettes en PVC/PVDC/Aluminium, conditionnements de 21, 3x 21, 6x 21 et 13x 21 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

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

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE424767

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

31/07/2012

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour : 10/2022

Date d'approbation : 03/2025