ANSM - Mis à jour le : 28/10/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Diénogest..... 2,0 mg
Ethinylestradiol..... 0,03 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire :

- Chaque comprimé actif contient 74,47 mg de lactose.
- Chaque comprimé placebo contient 76,50 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé actif : comprimé pelliculé blanc, cylindrique, biconvexe, avec un diamètre d'environ 6 mm.

Comprimé pelliculé placebo : comprimé pelliculé rose, cylindrique, biconvexe, avec un diamètre d'environ 6 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 OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque thromboembolique veineux (TEV), ainsi que du risque TEV associé à OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d’administration

Voie orale.

Posologie

Comment prendre OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé :

Plaquette de 28 comprimés

- Les comprimés doivent être pris tous les jours environ à la même heure, si nécessaire avec un peu de liquide, dans l’ordre indiqué sur la plaquette. Les comprimés sont pris de façon continue. Un comprimé doit être pris quotidiennement pendant 28 jours consécutifs. Une nouvelle plaquette est entamée le lendemain de la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation commence généralement 2 à 3 jours après le début de la prise des comprimés placebo (dernière rangée) et peut ne pas être terminée avant que la plaquette suivante soit entamée.

Une amélioration visible de l’acné nécessite habituellement au moins trois mois de traitement, et des améliorations supplémentaires ont été rapportées après six mois de traitement. Les femmes doivent être contrôlées 3 à 6 mois après l’initiation du traitement et périodiquement afin d’évaluer la nécessité de poursuivre le traitement.

Comment commencer à prendre OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé :

- Absence de contraception hormonale antérieure (au cours du mois précédent) :

La prise des comprimés doit débuter le jour 1 du cycle menstruel de la femme (c'est-à-dire le premier jour de ses menstruations). Si le comprimé est pris correctement, la protection contraceptive est obtenue dès le 1er jour de la prise des comprimés. Si la prise de comprimé est débutée entre le jour 2 et le jour 5 du cycle, une méthode contraceptive non-hormonale supplémentaire (méthode barrière) devra être utilisée pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

- Relais d'un autre contraceptif hormonal combiné (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou patch transdermique) :

La femme doit débuter le traitement par OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) du COC précédent, et au plus tard le jour qui suit la période habituelle d’arrêt des comprimés ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo du COC précédent.

Dans le cas où un anneau vaginal ou un patch transdermique a été utilisé, la femme doit commencer à prendre OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé de préférence le jour du retrait, et au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

- Relais d’un contraceptif à progestatif seul (comprimé contraceptif, forme injectable, implant) ou d’un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif :

La femme peut changer de contraceptif à n’importe quel moment de la prise de son comprimé progestatif (le jour du retrait s'il s'agit d'un implant ou d'un SIU, ou le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable) mais dans tous les cas il sera recommandé aux femmes d'utiliser une méthode barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés d’OEDIEN.

- Après un avortement au cours du premier trimestre :

La femme peut commencer à prendre OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé immédiatement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.

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

Il est recommandé de prendre OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé 21 à 28 jours après un accouchement ou un avortement au cours du deuxième trimestre. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il devra être recommandé aux femmes d'utiliser une méthode barrière supplémentaire pendant les 7 premiers jours de la prise de comprimés. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, la possibilité de grossesse doit être exclue avant que la patiente ne commence à prendre un COC ou alors la femme doit attendre ses premières menstruations.

Pour les femmes allaitantes, voir rubrique 4.6.

Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés :

L’oubli de comprimés de la dernière rangée de la plaquette correspond à l’oubli de comprimés placebo et n’a donc pas d’importance. Cependant, ils doivent être jetés pour éviter toute prolongation non-intentionnelle de la période des comprimés placebo.

Les conseils suivants s’appliquent uniquement en cas d’oubli de comprimés actifs (rangées 1 à 3 de la plaquette) :

Si le retard de la prise d’un comprimé par la femme est de **moins de 12 heures**, la protection contraceptive n’est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé oublié dès qu’elle s’en aperçoit, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps ; et elle doit prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle.

Si le retard de la prise d’un comprimé par la femme est **supérieur à 12 heures**, la protection contraceptive peut être réduite. Dans ce cas, les deux règles de base suivantes doivent être prises en considération :

1. La prise de comprimés ne doit pas être interrompue pendant plus de 7 jours ;

2. Les comprimés doivent être pris sans interruption pendant 7 jours pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

En conséquence, les conseils suivants pourront être donnés dans le cadre de la pratique quotidienne :

- Comprimés oubliés en semaine 1 :

Il devra être demandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. De plus, une méthode barrière telle que le préservatif devra être utilisée pendant les 7 jours suivants.

Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important et que la date de l'oubli est proche des comprimés placebo de la plaquette précédente.

- Comprimés oubliés en semaine 2 :

Il devra être demandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l’oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle.

A condition que les comprimés aient été pris correctement par la femme au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, une autre mesure contraceptive n'est pas nécessaire. Cependant, si elle a oublié plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions supplémentaires pendant 7 jours.

- Comprimés oubliés en semaine 3 :

Le risque de diminution de l'efficacité contraceptive est maximal en raison de la proximité de la prise des 7 jours de comprimés placebo. Cependant, en ajustant le calendrier de prise, ce risque peut encore être évité. En adhérant à l'une des deux options suivantes, il n’est pas nécessaire d'utiliser une autre méthode contraceptive, à condition que tous les comprimés aient été pris correctement par la femme au cours des 7 jours précédant le comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle devra suivre la première de ces deux options et utiliser une autre méthode contraceptive de manière concomitante pendant les 7 jours suivants.

1. La femme devra prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si cela signifie qu’elle devra prendre deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants sont ensuite pris à l'heure habituelle, jusqu’à avoir terminé les comprimés actifs de la plaquette. Les sept comprimés de la dernière rangée (comprimés placebos) doivent être jetés. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement. Il est peu probable que la femme ait une hémorragie de privation avant la fin de la seconde plaquette, mais des « spottings » ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.
2. Il peut aussi être conseillé à la femme d’interrompre la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle devra alors prendre des comprimés de la dernière rangée (comprimés placebo) pendant 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, et elle commencera ensuite la plaquette suivante.

Chez une femme ayant oublié de prendre des comprimés, l'absence d'hémorragie de privation durant la prise des comprimés placebo devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères, l'absorption peut ne pas être complète et des mesures contraceptives complémentaires doivent être prises. Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, un nouveau comprimé actif (remplacement) doit être pris dès que possible. Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles décrites dans cette section s’appliquent. Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette devront être pris.

Comment retarder l’hémorragie de privation ?

La survenue de l’hémorragie de privation peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette d’OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé sans prendre les comprimés placebo de la plaquette en cours.

L’hémorragie de privation peut être retardée autant que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette.

Pendant cette période, des métrorragies ou des « spottings » peuvent se produire.

OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé peut ensuite être repris de façon habituelle après la prise des comprimés placebo.

Il est possible pour la femme de décaler la survenue de l’hémorragie de privation à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de la prise des comprimés placebo du nombre de jours nécessaires.

Plus l'intervalle est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de « spottings » lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important (comme pour un retard de règles).

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces situations lors de la prise d'un CHC, le traitement doit être interrompu immédiatement :

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
  - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée 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
- pancréatite, ou antécédent de pancréatite, si elle est associée à une hypertriglycéridémie sévère ;
- affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
- tumeur hépatique (bénigne ou maligne) existante ou ancienne ;

- tumeur maligne dépendante de stéroïdes sexuels connue ou suspectée (exemple: aux organes génitaux ou aux seins) ;

- saignements vaginaux d'origine inconnue ;

- hypersensibilité à l'un des composants actifs ou l'un des excipients mentionnés rubrique 6.1.

OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé est contre-indiqué en administration concomitante avec les médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, et le dasabuvir, ou de médicaments contenantglécaprévir/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 OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé 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 d'OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé 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 produits contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. D'autres produits tels que OEDIEN 2 mg/0,03 mg peuvent avoir jusqu'à 1,6 fois ce niveau de risque. La décision d'utiliser tout autre produit que celui avec le 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 avec OEDIEN 2 mg/0,03 mg, 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 ?g 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 une faible dose de CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6[1] développeront une TEV sur une période d'un an.

1 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[2] 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.

2 Les données d'une méta-analyse estiment que le risque de TEV chez les utilisatrices de OEDIEN 2 mg/0,03 mg est légèrement supérieur à celui des utilisatrices de CHC contenant du lévonorgestrel (ratio de risque de 1,57 avec un risque allant de 1,07 à 2,30).

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 d'événements de TEV par 10 000 femmes sur une période d'un an

De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé 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/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation 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 OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé 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 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 débuter sous la forme d’une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l’utilisation de CHC et l’augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d’accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d’accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau).

OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	**Commentaire**
Âge	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
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 :

Certaines études épidémiologiques suggèrent que l’utilisation de contraceptifs hormonaux à long terme par des femmes infectées par le papillomavirus humain (VPH) constitue un facteur de risque pour le développement du cancer du col de l'utérus. Toutefois, on ignore à ce jour dans quelle mesure d’autres facteurs (p. ex. différences au niveau du nombre de partenaires sexuels ou de l’utilisation de méthodes de contraception barrière) influencent le développement éventuel de ce cancer.

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré que les femmes utilisant actuellement des COC présentent un risque relatif légèrement accru (RR = 1,24) de cancer du sein. Cette augmentation du risque diminue progressivement dans les 10 ans après l’arrêt de l’ utilisation du COC.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes âgées de moins de 40 ans, le nombre de diagnostics supplémentaires de cancer du sein chez les utilisatrices de COC ou chez celles qui en ont pris récemment, est faible comparé au risque global de développer un cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de contraception orale, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques des COC ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en ayant jamais utilisé.

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de COC.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous COC, la survenue de douleur de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doivent faire évoquer une tumeur hépatique.

Autres situations :

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation de COC.

Bien qu'une augmentation modérée de la pression artérielle ait été observée chez de nombreuses femmes sous contraception orale, des augmentations cliniquement significatives sont rares. Toutefois, si une hypertension artérielle cliniquement significative se développe pendant l'utilisation d'un COC, alors il est prudent pour le médecin d'arrêter le COC et de traiter l'hypertension. Lorsque cela est jugé approprié, l'utilisation de COC peut être reprise si des valeurs normales de la pression artérielle peuvent être atteintes avec un traitement antihypertenseur. Si, lors de l'utilisation d'un COC avec hypertension préexistante, des valeurs de pression artérielle constamment élevées ou une augmentation significative de la pression artérielle ne répondent pas de manière adéquate à un traitement contre l'hypertension, la COC doit être arrêtée.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des COC, bien que la responsabilité des COC n'ait pu être établie : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver les symptômes de l'angiœdème héréditaire ou acquis.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des contraceptifs oraux jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récidive d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure de stéroïdes sexuels doit faire arrêter les COC.

Les COC peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose ; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant une COC faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une COC.

Des cas d'aggravations de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous 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 rarement survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous contraceptifs oraux doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violets pendant l'utilisation de COC.

Consultation/examen médical :

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé, 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 OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé 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 de COC peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de prise concomitante de certains traitements (voir rubrique 4.5).

Troubles du cycle :

Avec tous les COC, des saignements irréguliers (« spottings » ou métrorragies) peuvent survenir, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. Par conséquent, l'évaluation de tout saignement irrégulier n'est significative qu'après une période d'adaptation d'environ 3 cycles.

Si des saignements menstruels irréguliers persistent ou surviennent après des cycles précédents réguliers, des causes non hormonales doivent alors être considérées ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une malignité ou une grossesse. Ces examens peuvent comporter un curetage.

Chez certaines femmes, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir durant la prise des comprimés placebo. Si la prise de COC a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la prise de COC n'a pas été suivie correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre cette contraception.

Informations sur les excipients :

OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé contient du lactose.

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.

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

Remarque : L'information concernant la prescription concomitante de médicaments doit être consultée pour identifier toute interaction éventuelle.

Effets d'autres médicaments sur OEDIEN :

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments inducteurs des enzymes microsomales pouvant aboutir à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles, ce qui peut provoquer des métrorragies et/ou conduire à l'échec de la contraception.

Conduite à tenir

Une induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée au bout de quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer environ 4 semaines.

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 concomitant se prolonge au-delà de la fin des comprimés actifs de la plaquette du COC, les comprimés placebo doivent être jetés et la plaquette suivante doit être commencée immédiatement.

Traitement à long terme

Pour les femmes sous traitement chronique par des substances actives ayant un effet inducteur sur les enzymes hépatiques, une autre méthode contraceptive fiable, non hormonale, est recommandée.

Substances augmentant la clairance des COC (efficacité des COC diminuée par induction enzymatique), par exemple : les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la primidone, la rifampicine et également potentiellement : l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine et les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Substances ayant des effets variables sur la clairance des COC, par ex. :

Co-administrées avec les 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 les concentrations plasmatiques des estrogènes ou progestatifs. L'effet net de ces modifications peut être cliniquement significatif dans certains cas.

Par conséquent, l'information relative à la prescription des médicaments contre le VIH/VHC doit être consultée afin d'identifier les interactions potentielles et les recommandations associées. En cas de doute, une méthode de contraception barrière complémentaire doit être utilisée par les femmes traitées par un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques):

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

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'estrogène, du progestatif ou des deux.

Il a été montré que, prises en association avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol, des doses d'etoricoxib de 60 à 120 mg/jour augmentaient les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol respectivement de 1,4 à 1,6 fois.

Effets d'OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé sur d'autres médicaments :

Les COC peuvent modifier le métabolisme de certaines autres substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc soit augmenter (ex : ciclosporine) soit diminuer (ex : lamotrigine).

Cependant, des études *in vitro* ont montré qu'une inhibition des enzymes CYP par le diénogest est peu probable aux doses thérapeutiques.

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, entraînant ainsi une augmentation faible (ex. théophylline) ou modérée (ex. tizanidine) de leur concentration plasmatique.

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).

Par conséquent, les utilisatrices d'OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé doivent changer de méthode de contraception (par ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débuter un traitement avec ces associations de médicaments. OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

Autres formes d'interactions

Examens biologiques :

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, y compris les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénale et rénale ; les concentrations plasmatiques de protéines (de transport), comme par ex. la transcortine et les fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de coagulation et fibrinolyse. Les modifications restent généralement comprises dans les valeurs normales du laboratoire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé n'est pas indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

En cas de découverte d'une grossesse sous OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé, son utilisation devra être immédiatement interrompue.

De nombreuses études épidémiologiques n'ont révélé ni un risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé un COC avant la grossesse, ni un effet tératogène si un COC a été pris par erreur au cours de la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré la présence d'effets indésirables au cours de la grossesse et de l'allaitement (voir rubrique 5.3). D'après ces données sur l'animal, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des principes actifs ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des COC pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été démontré chez l'homme.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise d'OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

L'allaitement peut être influencé par les COC car la production de lait peut être réduite et la composition du lait peut être modifiée. De petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait maternel lors de l'utilisation de COC. Ces quantités peuvent affecter l'enfant. Par conséquent, OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé ne doit pas être utilisé jusqu'à la fin du sevrage.

Fertilité

Le retour à une fertilité normale est attendu immédiatement après l'arrêt du traitement.

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

OEDIEN n’a pas d’effet, ou un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Consulter également la rubrique 4.4 concernant les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC.

La fréquence des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques (n=4942) lors de l’utilisation de diénogest/ethinylestradiol est présentée dans le tableau suivant.

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit :

Très fréquent (? 1/10)

Fréquent (? 1/100 à 1/10)

Peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100)

Rare (? 1/10 000 à 1/1 000)

Très rare (1/10 000)

Inconnue (ne peut être estimée sur la base des informations disponibles)

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Le terme MedDRA le plus approprié (version 12.0) pour décrire les effets indésirables est listé. Les synonymes ou les conditions associées ne sont pas listés, mais doivent également être pris en compte.

Classification Système-Organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	I
Infections et infestations		Vaginite/vulvovaginite, candidose vaginale ou autres infections mycosiques vulvovaginales	Salpingo-oophorite, infections des voies urinaires, cystite, mastite, cervicite, infections mycosiques, candidose, herpès labial, grippe, bronchite, sinusite, infections des voies respiratoires supérieures, infections virales	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)			Léiomyomes utérins, lipome du sein	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Exa des sy de l’ar hé acc

Classification Système-Organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	I
Affections endocriniennes			Virilisme	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit	Anorexie	
Affections psychiatriques		Humeur dépressive	Dépression, troubles mentaux, insomnie, troubles du sommeil, agressivité	Ch d'h dim la l aug de
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine, vertiges	Accident vasculaire cérébral ischémique, troubles cérébro-vasculaires, dystonie	
Affections oculaires			Sécheresse oculaire, irritation oculaire, oscillopsie, détérioration de la vision	Into aux de
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Perte soudaine de l'audition, acouphène, vertiges, baisse de l'acuité auditive	
Affections cardiaques			Troubles cardiovasculaires, tachycardie[1]	
Affections vasculaires		Hypertension, Hypotension	Thrombo-embolie veineuse (TEV), thrombo-embolie artérielle (TEA), embolie pulmonaire, thrombophlébite, hypertension diastolique, dysrégulation orthostatique, bouffées de chaleur, varices, troubles veineux, douleurs veineuses	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme, hyperventilation	
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale[2], nausée, vomissement, diarrhée	Gastrite, entérite, dyspepsie	

Classification Système-Organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare	I
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné, alopécie, rash[3], prurit[4]	Dermatite allergique, dermatite atopique/névrodermite, eczéma, psoriasis, hyperhidrose, chloasma, troubles pigmentaire/hyperpigmentation, séborrhée, pellicules, hirsutisme, lésions cutanées, réactions cutanées, peau orange, angiome stellaire	Urt éry nou éry pol
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Dorsalgies, troubles musculo-squelettiques, myalgies, douleurs dans les extrémités	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs dans les seins[5]	Hémorragies de privation irrégulières[6], hémorragies intermenstruelles[7], augmentation du volume mammaire[8], œdèmes mammaires, dysménorrhée, perte vaginale, kyste ovarien, douleur pelvienne	Dysplasie cervicale, kystes des annexes de l'utérus, douleur au niveau des annexes de l'utérus, kystes mammaires, maladie fibrokystiques des seins, dyspareunie, galactorrhée, troubles menstruels	Sé ma
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue[9]	Douleur thoracique, œdème périphérique, affection grippale, inflammation, fièvre, irritabilité	Ré d'e
Investigations		Fluctuations de poids[10]	Hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie	
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques			Expression clinique de tissu mammaire surnuméraire	

1 Y compris augmentation de la fréquence cardiaque.

2 Y compris douleur dans le haut et le bas de l'abdomen, des douleurs abdominales, flatulence.

3 Y compris éruption maculaire.

4 Y compris prurit généralisé.

5 Y compris inconfort du sein et sensibilité des seins.

6 Y compris ménorragies, hypoménorrhée, oligoménorrhée et aménorrhée.

7 Composé d'hémorragie vaginale et métrorragies.

8 Y compris gonflement des seins / gonflement.

9 Y compris asthénie et malaise.

10 Y compris prise de poids, diminution et fluctuations.

Les effets indésirables graves suivants observés chez des femmes utilisatrices de COC sont également décrits à la rubrique 4.4. :

- accidents thromboemboliques veineux ;
- accidents thromboemboliques artériels ;
- accidents cérébro-vasculaires ;
- hypertension ;
- hypertriglycéridémie ;
- modification de la tolérance au glucose ou effet sur la résistance à l'insuline périphérique ;
- tumeurs hépatiques (bénigne et maligne) ;
- dysfonctionnement hépatique ;
- chloasma ;
- les œstrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver les symptômes de l'angiocœdème héréditaire ou acquis ;
- survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC n'est pas certaine : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, cancer du col de l'utérus.

La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, cette augmentation est faible par rapport au risque général de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation d'un COC reste inconnue. Pour plus d'information se reporter aux rubriques 4.3 et 4.4.

Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

La toxicité orale aigue de l'éthinylestradiol et du diénogest est très faible. Les symptômes susceptibles d'apparaître dans le cas d'un surdosage sont les suivants : nausées, vomissements et chez les jeunes filles, petits saignements vaginaux. Dans la plupart des cas, aucun traitement spécifique n'est requis. Un traitement symptomatique devrait être donné si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique (ATC) : diénogest et estrogènes ; diénogest et éthinylestradiol

Code ATC : G03FA15 et G03AA16.

Dans les études cliniques réalisées avec diénogest/éthinylestradiol, les indices de Pearl suivants ont été calculés :

Indice de Pearl non-ajusté : 0,454 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%: 0,701)

Indice de Pearl ajusté : 0,182 (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%: 0,358).

OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé est un contraceptif oral combiné associant l'éthinylestradiol et un progestatif, le diénogest.

L'action contraceptive d'OEDIEN 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé repose sur l'interaction de différents facteurs dont les plus importants sont le blocage de l'ovulation et la modification de la glaire cervicale.

Le diénogest est un dérivé de la nortestostérone, avec une affinité *in-vitro* pour le récepteur des progestatifs 10 à 30 fois moins élevée que celle des autres progestogènes synthétiques. Les études *in vivo* chez les animaux ont montré une forte activité progestative et antiandrogène. Le diénogest ne possède pas d'activité androgénique, glucocorticoïde ou minéralocorticoïde significatives *in vivo*.

La dose de diénogest seul nécessaire pour bloquer l'ovulation est de 1 mg/jour.

Avec l'utilisation de doses plus élevées de COC (0,05 mg d'éthinylestradiol), le risque de cancer de l'endomètre et des ovaires est réduit. La réciproque pour l'utilisation de doses plus faibles de COC doit encore être confirmée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

- Ethinylestradiol :

Absorption

L'éthinylestradiol administré par voie orale est absorbé rapidement et entièrement. Des concentrations sériques maximales d'environ 67 pg/ml sont atteintes environ 1,5 à 4 heures après l'administration. Au cours de l'absorption et de l'effet de premier passage hépatique, l'éthinylestradiol est largement métabolisé, ce qui donne lieu à une biodisponibilité orale moyenne de 44 % environ.

La prise concomitante de nourriture n'a pas d'effet cliniquement significatif sur le taux et le degré d'absorption de l'éthinylestradiol.

Distribution

L'éthinylestradiol se lie fortement mais non spécifiquement à l'albumine sérique (environ 98 %) ; il induit une augmentation des taux sériques de la globuline fixant les hormones sexuelles

(SHBG). Un volume apparent de distribution d'environ 2,8 à 8,6 l/kg a été déterminé.

L’éthinylestradiol passe en petite quantité dans le lait maternel.

Biotransformation

L’Ethinylestradiol est métabolisé par conjugaison présystémique dans la muqueuse de l’intestin grêle et dans le foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique et est transformé en de nombreux métabolites hydroxylés et méthylés. Ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de conjugués glucuronides et sulfate. La clairance de l'éthinylestradiol est d’environ 2,3 à 7 ml/min/kg.

Elimination

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent de manière biphasique, caractérisées par des demi-vies respectives d’environ une heure et 10– 20 heures. L'éthinylestradiol n'est pas excrété sous forme inchangée. Les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés avec un ratio d'excrétion rénale biliaire de 4:6. La demi-vie d'élimination des métabolites est d'environ 1 jour.

Conditions à l’état d'équilibre :

L'état d'équilibre est atteint dans la deuxième moitié du cycle de traitement, lorsque les concentrations sériques d'éthinylestradiol augmentent selon un facteur d’environ 2 par rapport à une dose unique.

- Diénogest :

Absorption

Le diénogest administré par voie orale est absorbé rapidement et presque entièrement. Des concentrations sériques maximales de 51 ng/ml sont atteintes environ 2,5 heures après une administration unique d’OEDIEN. Une biodisponibilité absolue d’environ 96% a été démontrée en association avec l'éthinylestradiol.

La prise concomitante d’aliments n'a pas d'effet cliniquement significatif sur le taux et le degré d'absorption du diénogest.

Distribution

Le diénogest est lié à l’albumine sérique et ne se lie pas à la globuline fixant les hormones sexuelles (SHBG) et les globulines fixant les corticoïdes (CBG). Environ 10% des concentrations sériques totales de la substance actives ont présentes sous forme de stéroïde libre et environ 90% sont liées de manière non spécifique à l'albumine. Le volume de distribution apparent du diénogest se situe entre 37 et 45 l.

Biotransformation

Le diénogest est essentiellement métabolisé par le CYP3A4 par hydroxylation et conjugaison, avec formation importante de métabolites n'ayant pas d'activité endocrine. Ces métabolites sont éliminés très rapidement du plasma, de telle sorte que la fraction plasmatique principale est composée de diénogest inchangé. La clairance totale (Cl/F) est de 3,6 l/h après une dose unique.

Élimination

Les concentrations sériques de diénogest diminuent avec une demi-vie d'environ 9 heures. Seule des quantités insignifiantes de diénogest sont éliminées par voie rénale sous forme inchangée. Le ratio d'élimination urines/selles est d'environ 3:2 après administration orale de 0,1 mg / kg de poids corporel. Environ 86% de la dose administrée est éliminée dans les 6 jours, la majeure partie, 42%, étant éliminé la principalement avec l'urine dans les 24 premières heures.

Conditions à l'état d'équilibre

Les propriétés pharmacocinétiques du diénogest ne sont pas influencées par les taux de SHBG. A la suite d'une prise quotidienne, les taux sériques de substance active augmentent d'un facteur 1,5 et un état d'équilibre est atteint après environ 4 jours d'administration.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études précliniques avec l'éthinylestradiol et le diénogest ont révélé les effets oestrogéniques et progestatifs attendus.

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, du potentiel cancérogène et de la toxicité pour la reproduction. Toutefois, il convient de garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendantes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé actif (blanc) :

Noyau : povidone K30, amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

Pelliculage : macrogol 3350, dioxyde de titane (E 171), alcool polyvinylique, talc.

Comprimé placebo (rose) :

Noyau : povidone K30, amidon de maïs, lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

Pelliculage : macrogol 3350, dioxyde de titane (E 171), alcool polyvinylique, talc, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

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 le conditionnement d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 1 x 28 comprimés pelliculés, de 3 x 28 comprimés pelliculés, de 6 x 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium) avec un calendrier.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

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

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

LABORATOIRES BAILLEUL S.A.
14-16 AVENUE PASTEUR
L-2310 LUXEMBOURG
LUXEMBOURG

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 301 499 8 0 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 1.
- 34009 301 499 9 7 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 3.
- 34009 550 560 4 1 : 28 comprimés sous plaquette (PVC/Aluminium). Boîte de 6.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I