

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Oedien 2 mg/0,03 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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 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 Oedien en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration : Voie orale.

Posologie

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. La posologie est d'un comprimé par jour 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 placebos (dernière rangée) et peut ne pas être terminée lorsque la plaquette suivante est entamée.

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.

Modalités d'instauration du traitement par Oedien

- Absence de contraception hormonale antérieure (le mois précédent)

La prise des comprimés doit commencer le 1^{er} jour du cycle, c'est-à-dire le premier jour des règles. Si le comprimé est pris correctement, la contraception est efficace dès le 1^{er} jour de la prise. Si le comprimé est pris entre le 2^e et le 5^e jour du cycle, une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) devra être utilisée les 7 premiers jours de prise.

- Relais d'un autre contraceptif hormonal combiné (pilule contraceptive orale combinée (COC), anneau vaginal ou patch transdermique)

Commencer le traitement par Oedien de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) de la contraception précédente, ou 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 contraceptif précédent. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, prendre le 1^{er} comprimé d'Oedien de préférence le jour du retrait, ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

- Relais d'une contraception progestative (pilule progestative seule, forme injectable, implant) ou par un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif

Chez une femme, le relais peut se faire à tout moment du cycle s'il s'agit d'une pilule progestative seule (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 il sera recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise d'Oedien.

- Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre

Il est possible de commencer Oedien immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception complémentaire.

- Après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre

Il sera conseillé aux femmes de ne commencer Oedien qu'après 21 à 28 jours. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de la prise de contraceptif oral combiné ou d'attendre les premières règles.

En cas d'allaitement, voir rubrique 4.6.

Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés

L'oubli de comprimés de la dernière rangée de la plaquette correspond à l'oubli de comprimés placebos et n'a donc pas de réelle importance. Cependant, les comprimés oubliés doivent être jetés pour éviter toute prolongation non-intentionnelle de la période sous placebo. Les conseils suivants s'appliquent uniquement en cas d'oubli de comprimés actifs (c'est-à-dire de comprimés appartenant aux rangées 1 à 3 de la plaquette).

Un retard de **moins de 12 heures** dans la prise d'un comprimé ne modifie pas l'efficacité contraceptive. Il sera conseillé aux femmes de prendre le comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps, la prise des comprimés suivants s'effectuant à l'heure habituelle.

Si le retard est **supérieur à 12 heures**, la sécurité contraceptive peut être diminuée. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir :

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue plus de 7 jours ;
2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophysio-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. Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) est cependant nécessaire 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 ou que la date de l'oubli est proche de la fin de la plaquette précédente.

- Comprimés oubliés en semaine 2 :

Il devra être recommandé 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.

Si les comprimés ont été pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours.

- Comprimés oubliés en semaine 3 :

Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de la prise des 7 jours de comprimés placebos.

Cependant, en ajustant la posologie, ce risque peut encore être évité. En adhérant à l'une des deux options suivantes, il n'y a donc pas besoin d'utiliser toute autre méthode de contraception, à condition que dans les 7 jours précédant le comprimé oublié la femme a pris tous les comprimés correctement. Si cela n'est pas le cas, elle devrait suivre la première de ces deux options et utiliser une autre méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours suivants.

1. Il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris 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) ne doivent pas être pris. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement. Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette, mais des « spotting » ou des métrorragies peuvent être observés pendant la durée de prise des comprimés.

2. On peut alternativement conseiller 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 placebos) 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 un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation durant la prise des comprimés placebos devra faire rechercher une éventuelle grossesse.

Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères, l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises. Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé actif, un nouveau comprimé actif doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés, comme décrites dans cette rubrique, doivent s'appliquer. 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 les règles ?

La survenue des règles peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette d'Oedien sans prendre des comprimés placebos de la plaquette en cours. Les règles peuvent être retardées jusqu'à la

fin des comprimés actifs de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des « spotting » peuvent se produire. Oedien peut ensuite être repris après la prise des comprimés placebos.

Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de la prise des comprimés placebos du nombre de jours nécessaires. Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de « spotting » lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important.

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 pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement.

- 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, si elle est associée à une hypertriglycémie sévère
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne
- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (exemple: organes génitaux ou seins)
- Saignements vaginaux d'origine inconnue
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation concomitante d'Oedien et d'autres médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritapravir/du ritonavir et du dasabuvir ou de médicaments contenant du glécapravir/pibrentasvir est contre-indiquée (voir rubriques 4.4 et 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 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 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 oral combiné 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 peuvent avoir jusqu'à 1,6 fois ce niveau de risque.

La décision d'utiliser tout autre produit que ceux 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, 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 une faible dose de CHC contenant du lévonorgestrel, environ 6¹ 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.

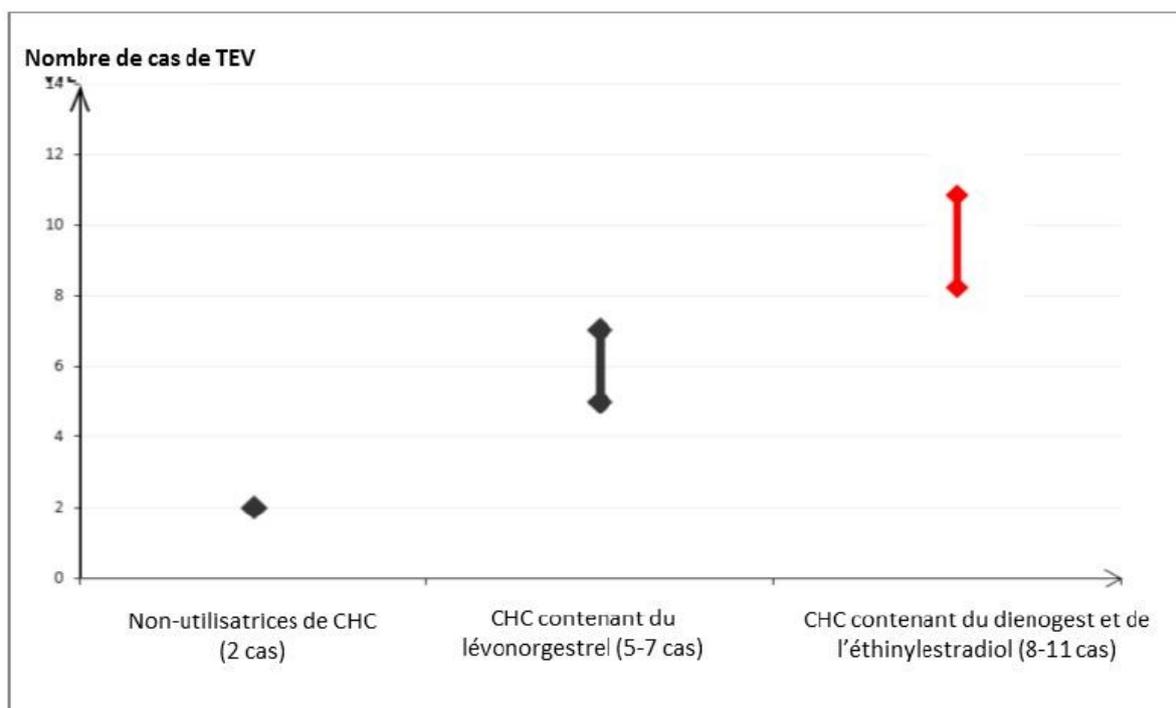
On estime² que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du diénogest et de l'éthinylestradiol, entre 8 et 11 femmes développeront une TEV sur une période d'un an.

² Les données d'une méta-analyse estiment que le risque de TEV chez les utilisatrices de Oedien 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 est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	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	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de patch/pilule/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 n'a pas été interrompu à

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	l'avance.
Antécédents familiaux (thromboembolie 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 inexplicée 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).

Oedien 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 (thromboembolie 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 essoufflements extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Cancers

Certaines études épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation à long terme de contraceptifs hormonaux chez les femmes infectées par le virus du papillome humain (VPH) est un facteur de risque pour le développement du cancer du col utérin. Cependant, il n'est pas encore clair dans quelle mesure ce résultat est influencé par d'autres facteurs (par exemple des différences dans le nombre de partenaires sexuels ou dans l'utilisation de méthodes mécaniques de contraception).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous COC. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt de l'utilisation d'une COC. Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices de COC, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de 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 douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

Autres pathologies

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

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous COC, des cas cliniquement significatifs sont rares. Toutefois, si une hypertension artérielle cliniquement significative se développe pendant l'utilisation d'une COC, alors il est prudent pour le médecin d'arrêter la COC et de traiter l'hypertension. Lorsque cela est jugé approprié, l'utilisation de la COC peut être reprise si les valeurs normotendus peuvent être obtenus avec un traitement antihypertenseur. Si, lors de l'utilisation d'une 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 une COC, bien que la responsabilité des COCs 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.

Chez les femmes présentant un angioedème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver leurs symptômes.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt des COCs jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. La récurrence 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 d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter les COCs.

Bien que les COCs 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 COC doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultra-violet.

Augmentation des ALAT

Au cours des études cliniques chez des patientes traitées pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritaprèvir/du ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine, une élévation des transaminases (ALAT) de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée de manière significativement plus fréquente chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, également chez les patientes traitées par glécaprèvir/pibrentasvir, une élévation des ALAT a été observée chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Oedien, 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 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 oraux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité

L'efficacité d'une 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 médicaments (voir rubrique 4.5).

Troubles du cycle

Des saignements irréguliers (« spotting » ou métrorragies) peuvent survenir sous COCs, en particulier au cours des premiers mois. Par conséquent, l'évaluation de tout saignement irrégulier n'est significatif qu'après une période d'adaptation d'environ trois cycles.

Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne 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 placebos. Si la COC a été suivie telle que décrite dans la rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si la 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 COC.

Avertissement concernant l'excipient

Oedien contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Remarque : l'information relative à la prescription des médicaments associés 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 microsomaux 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 traitées par des médicaments inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode de contraception mécanique ou une autre méthode de contraception, en complément de la COC. La méthode de contraception mécanique doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours après l'arrêt. Si le traitement concomitant se prolonge au-delà de la fin des comprimés actifs de la plaquette du COC, les comprimés placebos doivent être jetés et la plaquette suivante doit être commencée immédiatement.

Traitement à long terme

Chez les femmes prenant à long terme un traitement ayant un effet inducteur sur les enzymes hépatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale, est recommandée.

Substances augmentant la clairance des COCs (efficacité des COCs 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 COCs

Co-administrées avec les COCs, 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 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 contraceptive mécanique 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 COCs (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'étoricoxib de 60 à 120 mg/jour augmentaient les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol respectivement de 1,4 à 1,6 fois.

Effets d'Oedien sur d'autres médicaments :

Les COCs peuvent modifier le métabolisme de certaines autres substances actives. Les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent donc être soit augmentées (ex : ciclosporine) ou diminuées (ex : lamotrigine).

Cependant, des études d'interaction in vivo ont montré qu'une inhibition des enzymes CYP par le diénoest 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

L'utilisation concomitante de médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritaprèvir/du ritonavir et du dasabuvir, avec ou sans ribavirine, ou du glécaprèvir/pibrentasvir peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

Autres formes d'interactions

Examens biologiques :

L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique des protéines (porteuses) comme la corticostéroïd-binding globulin (CBG) et des fractions lipidiques/lipoprotéïniques, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent en général dans les limites de la normale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Oedien n'est pas indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

En cas de découverte d'une grossesse sous Oedien, son utilisation devra être immédiatement interrompue. De nombreuses études épidémiologiques n'ont pas révélé de risque augmenté d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé une COC avant la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été observé si une COC a été prise 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, un effet indésirable dû à l'activité hormonale des substances actives ne peut être exclu. Cependant, sur la base de l'expérience de l'utilisation des COCs pendant la grossesse, un tel effet indésirable n'a pas été observé chez l'homme.

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

Allaitement

L'allaitement peut être influencé par les COCs, car ils peuvent réduire la quantité de lait produit et modifier sa composition. De petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être éliminées dans le lait maternel lors de l'utilisation de COCs. Ces quantités peuvent affecter l'enfant. Par conséquent, Oedien ne doit pas être utilisé jusqu'à ce que l'enfant a été complètement sevré.

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 aucun effet ou qu'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 pour les avertissements 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/éthinyloestradiol est présentée dans le tableau suivant.

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit :

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 ($< 1/10.000$)

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 décroissant de gravité.

Le terme MedDRA le plus approprié (version 12.0) pour décrire un certain effet négatif est répertorié.

Les synonymes ou conditions liées ne sont pas répertoriés, mais doivent être pris en compte.

<i>Classification Système-Organe</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Inconnue</i>
<i>Infections et infestations</i>		<i>Vaginite/vulvo- vaginite, candidose vaginale ou autre mycose vulvovaginale</i>	<i>Salpingo-oophorite, infections des voies urinaires, cystite, mastite, cervicite, mycose, candidose, herpès oral, grippe, bronchite, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale</i>	
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</i>			<i>Léiomyomes utérins, adénofibromes du sein</i>	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			<i>Anémie</i>	
<i>Affections du système immunitaire</i>			<i>Hypersensibilité</i>	
<i>Affections endocriniennes</i>			<i>Virilisme</i>	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		<i>Augmentation de l'appétit</i>	<i>Anorexie</i>	
<i>Affections psychiatriques</i>		<i>Humeur dépressive</i>	<i>Dépression, troubles mentaux, insomnie, troubles du sommeil, agressivité</i>	<i>Changements d'humeur, diminution de la libido, augmentation de la libido</i>
<i>Affections du système nerveux</i>	<i>Céphalées</i>	<i>Migraine, vertiges</i>	<i>Accident vasculaire cérébral, troubles vasculaires, dystonie</i>	
<i>Affections oculaires</i>			<i>Sécheresse oculaire, irritation oculaire, oscillopsie, baisse de l'acuité visuelle</i>	<i>Intolérance aux lentilles de contact</i>
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>			<i>Perte soudaine de l'ouïe, acouphène, vertiges, baisse de l'acuité auditive</i>	
<i>Affections cardiaques</i>			<i>Troubles cardiovasculaires, tachycardie¹</i>	
<i>Affections vasculaires</i>		<i>Hypertension, hypotension</i>	<i>Thromboembolie veineuse (TEV), thromboembolie artérielle (TEA), embolie pulmonaire,</i>	

			<i>thrombophlébite, hypertension diastolique, dysrégulation orthostatique, bouffées de chaleur, varices, troubles veineux, douleurs veineuses</i>	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>			<i>Asthme, hyperventilation</i>	
<i>Affections gastro-intestinales</i>		<i>Douleurs abdominales², nausées, vomissements, diarrhée</i>	<i>Gastrite, entérite, dyspepsie</i>	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		<i>Acné, alopecie, rash³, prurit⁴</i>	<i>Dermatite allergique, dermatite atopique/ névrodermite, eczéma, psoriasis, hyperhidrose, chloasma, troubles de la pigmentation/hyperpigmentation, séborrhée, pellicules, hirsutisme, lésions cutanées, réactions cutanées, peau orange, angiome stellaire</i>	<i>Urticaire, érythème noueux, érythème polymorphe</i>
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>			<i>Maux de dos, troubles musculo-squelettiques, myalgies, des douleurs dans les extrémités</i>	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	<i>Douleurs dans les seins⁵</i>	<i>Hémorragies de privation irrégulières⁶, saignements intermenstruels⁷, augmentation du volume des seins⁸, œdèmes mammaires, dysménorrhée, pertes vaginales, kystes ovariens, douleurs pelviennes</i>	<i>Dysplasie cervicale, kystes dans les tissus annexes de l'utérus, douleur dans les tissus annexes de l'utérus, kystes mammaires, maladie fibrokystique des seins, dyspareunie, galactorrhée, troubles menstruels</i>	<i>Écoulement mammaire</i>
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		<i>Fatigue⁹</i>	<i>Douleurs thoraciques, œdème périphérique, affection grippale, inflammation, fièvre, irritabilité</i>	<i>Rétention d'eau</i>
<i>Investigations</i>		<i>Fluctuations de poids¹⁰</i>	<i>Hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie</i>	
<i>Affections congénitales, familiales et</i>			<i>Expression clinique de tissu mammaire surnuméraire</i>	

<i>génétiq</i>				
----------------	--	--	--	--

- ¹ Y compris augmentation de la fréquence cardiaque
- ² Y compris douleur dans l'abdomen supérieur et inférieur, 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 ont été observés chez des femmes utilisatrices de COCs, également décrits à la rubrique 4.4. :

- Troubles thromboemboliques veineux ;
- Troubles thromboemboliques artériels ;
- Événements cérébrovasculaires ;
- Hypertension ;
- Hypertriglycémie ;
- Modification de la tolérance au glucose ou résistance périphérique à l'insuline influencée ;
- Tumeurs hépatiques (bénigne et maligne) ;
- Dysfonctionnement hépatique ;
- Chloasma ;
- Survenue ou aggravation des symptômes d'angioedème par les estrogènes chez les femmes présentant un angioedème héréditaire ;
- Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec les COCs 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 COCs. 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'une 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 CHCs ; 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

Belgique

L'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles

Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

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

ou

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

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

4.9 Surdosage

La toxicité orale aigue de l'éthinylestradiol et du diénogest est très faible. Les symptômes susceptibles d'apparaître dans de tels cas sont nausées, vomissements et chez les jeunes filles, petits saignements vaginaux. Dans la plupart des cas, aucun traitement spécifique n'est nécessaire. Le cas échéant, une thérapie de soutien doit être donnée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : diénogest et estrogène ; diénogest et éthinylestradiol
code ATC : G03FA15 et G03AA16

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

IP non ajusté : 0,454 (limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95%: 0,701).

IP ajusté : 0,182 (limite supérieure de l'IC à 95%: 0,358).

Oedien est un contraceptif oral associant l'éthinylestradiol et un progestatif, le diénogest.

L'action contraceptive d'Oedien 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* au 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 de propriétés androgéniques, minéralocorticoïdes ou glucocorticoïdes *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 COCs (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 COCs doit encore être confirmée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Ethinylestradiol

Absorption

Après administration orale, l'absorption de l'éthinylestradiol est rapide et complète. Le pic de concentration sérique de 67 pg/ml est atteint en 1,5 à 4 heures.

Pendant l'absorption et le premier passage hépatique, l'éthinylestradiol est largement métabolisé résultant en une biodisponibilité orale moyenne d'environ 44%.

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 concentrations sériques de SHBG. Le volume apparent de distribution est d'environ 2,8 à 8,6 l/kg.

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

Biotransformation

L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique tant dans la muqueuse de l'intestin que 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 glucuronés et sulfonés. La clairance métabolique plasmatique de l'éthinylestradiol est d'environ 2,3 à 7 ml/min/kg.

Elimination

Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent de manière biphasique, avec une demi-vie terminale d'environ une heure respectivement de 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, les concentrations sériques d'éthinylestradiol augmentant d'un facteur 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 dans un délai d'environ 2.5 heures après une administration unique d'Oedien. La biodisponibilité absolue en association avec l'éthinylestradiol est d'environ 96%.

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 aux protéines de transport spécifiques SHBG et CBG. Environ 10% des concentrations totales sériques de substances actives sont présentes sous forme de stéroïde libre, et 90% sont non spécifiquement liés à l'albumine. Le volume de distribution apparent du diénogest se situe entre 37 et 45 l.

Biotransformation

Le diénogest est principalement métabolisé par le CYP3A4 par hydroxylation et conjugaison, avec la formation de métabolites n'ayant généralement pas d'activité endocrine. Ces métabolites sont éliminés très rapidement, 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.

Elimination

Les concentrations sériques du diénogest diminuent en fonction d'une demi-vie d'environ 9 heures. Seule une part insignifiante de diénogest est éliminée par voie rénale sous forme inchangée. Les métabolites sont éliminés dans un rapport urine:selles 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 éliminée la plupart du temps avec l'urine dans les 24 premières heures.

Conditions à l'état d'équilibre

La pharmacocinétique du diénogest n'est pas influencée par les taux de SHBG. Lors 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 de traitement.

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 non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme. 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

Noyau (comprimé actif et comprimé placebo) :

Povidone K30

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Lactose monohydrate

Stéarate de magnésium

Pelliculage (comprimé actif) :

Polyéthylène glycol/macrogol 3350

Dioxyde de titane (E171)

Alcool polyvinylique

Talc

Pelliculage (comprimé placebo) :

Polyéthylène glycol/macrogol 3350

Dioxyde de titane (E171)

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

Oedien est emballé dans des plaquettes en PVC/aluminium avec un calendrier.

Conditionnements de :

28 comprimés pelliculés (plaquette de 28 comprimés)
84 comprimés pelliculés (plaquette de 28 comprimés)
168 comprimés pelliculés (plaquette de 28 comprimés)
364 comprimés pelliculés (plaquette de 28 comprimés)

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 MARCHE

Laboratoires Bailleul S.A.
10-12, Avenue Pasteur
L-2310 Luxembourg
LUXEMBOURG

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE512231

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

Date de première autorisation : 26/06/2017
Date de renouvellement de l'autorisation : 15/11/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

06/2021 – 08/2021