

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrBIO-DIENOGEST

comprimés de diénogest

2 mg

Progestatif

Biomed Pharma
1B-9450 Boulevard Langelier
Montreal, Quebec
H1P3H8, Canada

Date de préparation:
Le 02 avril 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 303507

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
ESSAIS CLINIQUES.....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	25
TOXICOLOGIE.....	30
RÉFÉRENCES.....	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE.....	37

PrBio-DIENOGEST

diénogest

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	comprimé, 2 mg	Lactose monohydraté. <i>Pour une liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Bio-DIENOGEST (diénogest) est indiqué pour la gestion de la douleur pelvienne liée à l'endométriose.

L'efficacité de diénogest n'a pas été évaluée au-delà de 15 mois.

Personnes âgées (> 65 ans)

Bio-DIENOGEST n'est pas indiqué chez les personnes âgées.

Enfants (< 18 ans)

Bio-DIENOGEST n'est pas destiné aux adolescentes qui n'ont pas eu leurs premières règles.

On n'a pas testé diénogest pendant plus de 12 mois chez les adolescentes. diénogest a été associé à un plafonnement et à une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) chez les adolescentes. Le médecin traitant doit donc peser les avantages et les risques possibles de Bio-DIENOGEST chez chaque adolescente (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme](#)).

CONTRE-INDICATIONS

Bio-DIENOGEST ne doit pas être utilisé dans les situations ci-dessous, en partie en raison des renseignements obtenus sur d'autres médicaments ne contenant qu'un progestatif. Si une de ces situations survient, il faut mettre un terme sur-le-champ au traitement par Bio-DIENOGEST.

- Grossesse confirmée ou soupçonnée
- Allaitement
- Maladie thromboembolique veineuse évolutive
- Présence ou antécédents de maladie artérielle et cardiovasculaire (p. ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique)
- Diabète sucré avec atteinte vasculaire
- Présence ou antécédents d'hépatopathie grave, tant que les paramètres de la fonction

hépatique ne se sont pas normalisés

- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
- Tumeurs malignes dépendant des hormones sexuelles confirmées ou soupçonnées
- Saignement vaginal anormal de cause inconnue
- Lésion oculaire quelconque causée par une maladie vasculaire ophtalmique, telle que perte partielle ou totale de la vue ou anomalie des champs visuels
- Présence ou antécédents de migraines avec aura focale
- Hypersensibilité au diénogest ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique [PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Chez les adolescentes, l'utilisation de Bio-DIENOGEST a été associée à un plafonnement et à une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) qui pourraient ne pas être entièrement réversibles. La réduction ou le plafonnement de la DMO est particulièrement inquiétant pendant l'adolescence, période critique de l'accrétion osseuse.

La réduction de la DMO pourrait être d'autant plus grande que la durée d'utilisation est longue. On ignore si l'utilisation de Bio-DIENOGEST pendant l'adolescence entraîne une baisse du pic de masse osseuse et un accroissement du risque d'ostéoporose.

On doit réévaluer régulièrement les risques et les avantages de ce traitement chez les adolescentes (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme](#)).

Généralités

Avant d'amorcer le traitement par Bio-DIENOGEST, il faut exclure la grossesse (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Il faut recommander aux patientes d'utiliser au besoin une méthode de contraception non hormonale (p. ex. une méthode de barrière) pendant le traitement. Elles ne doivent pas utiliser de méthode de contraception hormonale pendant le traitement par Bio-DIENOGEST.

Comme Bio-DIENOGEST ne contient qu'un progestatif, on peut supposer que les mises en garde et précautions particulières qui s'appliquent aux autres médicaments ne contenant qu'un progestatif s'appliquent aussi à Bio-DIENOGEST, bien que toutes ne soient pas fondées sur des études cliniques sur diénogest.

La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. La cigarette peut aussi augmenter le risque de réduction de la densité minérale osseuse. Il faut conseiller aux femmes de ne pas fumer.

Carcinogénèse et mutagenèse

Selon une méta-analyse de 54 études épidémiologiques, une légère augmentation du risque relatif de cancer du sein (RR = 1,24) est associée aux contraceptifs oraux (CO), surtout les œstroprogestatifs. Le risque excédentaire disparaît graduellement au cours des dix années qui

suivent l'arrêt de la prise d'un contraceptif oral combiné (COC). Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre excédentaire de cas de cancer du sein chez les femmes qui prennent ou ont récemment pris un COC est petit par rapport au risque à vie global de cancer du sein. Il se peut que le risque de cancer du sein chez les femmes qui prennent un comprimé ne contenant qu'un progestatif soit semblable à celui associé à la prise d'un COC. Toutefois, les données sur les préparations ne contenant qu'un progestatif sont fondées sur un nombre beaucoup plus faible d'utilisatrices et sont donc moins concluantes que celles sur les COC. Ces études ne permettent pas d'établir le rapport de cause à effet. Le risque excédentaire observé pourrait être attribuable à un diagnostic antérieur de cancer du sein chez les utilisatrices de CO, aux effets biologiques des CO ou à une combinaison des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes qui ont déjà pris un CO ont tendance à être d'un stade clinique moins avancé que ceux diagnostiqués chez les femmes qui n'ont jamais pris de CO, mais une petite proportion de femmes plus jeunes semble développer des cancers plus agressifs après avoir pris un CO que les femmes qui n'ont jamais pris de CO.

Les patientes qui prennent Bio-DIENOGEST doivent subir régulièrement un examen des seins. Toute irrégularité ou anomalie du sein doit être convenablement étudiée (p. ex. par une mammographie ou une échographie).

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes et, encore plus rarement, des tumeurs hépatiques malignes ont été signalées chez des utilisatrices de substances hormonales, telles que celle qui contient diénogest. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital.

Appareil cardiovasculaire

Peu de données issues d'études épidémiologiques laissent croire qu'il y ait un lien entre les préparations ne contenant qu'un progestatif et l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde ou de thromboembolie cérébrale. Le risque d'événements cardiovasculaires et cérébraux est plutôt lié au vieillissement, à l'hypertension et au tabagisme. Chez les femmes hypertendues, les préparations ne contenant qu'un progestatif pourraient augmenter légèrement le risque d'accident vasculaire cérébral.

Selon certaines études, il se peut qu'il y ait une augmentation légère mais non statistiquement significative du risque de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) associé aux préparations ne contenant qu'un progestatif. Les facteurs de risque généralement reconnus de thromboembolie veineuse (TEV) sont antécédents personnels ou familiaux (TEV survenue chez un frère, une sœur ou un parent relativement tôt dans sa vie), vieillissement, obésité, immobilisation prolongée, chirurgie lourde ou traumatisme majeur. En cas d'immobilisation prolongée, on recommande d'interrompre le traitement par Bio-DIENOGEST (chez une femme devant subir une chirurgie électorale, le traitement doit être interrompu au moins quatre semaines avant la chirurgie) et de ne le reprendre que deux semaines après la récupération d'une mobilité complète.

Il faut tenir compte de l'augmentation du risque de thromboembolie pendant la période qui suit l'accouchement.

Il faut mettre un terme sur-le-champ au traitement par Bio-DIENOGEST quand on soupçonne un événement thrombotique artériel ou veineux ou en cas de symptômes d'un tel événement

(voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

DiénoGEST ne semble généralement pas modifier la tension artérielle chez les femmes normotendues. Toutefois, si une hypertension soutenue et cliniquement significative survient pendant le traitement par Bio-DIENOGEST, on recommande de cesser le traitement par Bio-DIENOGEST et de traiter l'hypertension.

Système endocrinien et métabolisme

Densité minérale osseuse chez les femmes adultes

En présence d'un risque accru d'ostéoporose, il faut procéder à une évaluation minutieuse des risques et des avantages avant d'amorcer le traitement par diénoGEST, car les taux d'œstrogènes endogènes sont modérément réduits pendant le traitement par diénoGEST. À l'heure actuelle, on n'a pas de données à long terme sur la densité minérale osseuse (DMO) et le risque de fractures chez les utilisatrices de Bio-DIENOGEST.

Une évaluation de la DMO de 21 patientes adultes avant le début du traitement par le comprimé de diénoGEST et six mois plus tard a montré qu'il n'y avait pas de réduction de la DMO moyenne. Chez 29 patientes adultes traitées par l'acétate de leuprolide, il y avait une réduction moyenne de $4,04 \% \pm 4,84 \%$ après la même période (différence entre les groupes = $4,29 \%$; IC de 95 % : 1,93 à 6,66; $p = 0,0003$) (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique : Densité minérale osseuse](#)).

Densité minérale osseuse chez les adolescentes (12 à < 18 ans)

Chez des adolescentes (12 à < 18 ans), l'utilisation du comprimé de diénoGEST pendant une période de traitement de 12 mois a été associée à une réduction moyenne de la DMO de la colonne lombaire de 1,2 %. Six mois après l'arrêt du traitement, la DMO était revenue aux valeurs préthérapeutiques.

Le plafonnement ou la réduction de la DMO est particulièrement inquiétant pendant l'adolescence et au début de l'âge adulte, période critique de l'accrétion osseuse. On ignore si la réduction de la DMO dans cette population entraîne une baisse du pic de masse osseuse et une augmentation du risque de fracture plus tard dans la vie (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique : Densité minérale osseuse](#)).

Le médecin traitant doit donc peser les avantages et les risques possibles de Bio-DIENOGEST chez chaque adolescente, et aussi tenir compte de la présence d'importants facteurs de risque d'ostéoporose. On doit envisager la surveillance de la DMO chez les adolescentes qui utilisent Bio-DIENOGEST, si la situation clinique le justifie.

Un apport suffisant en calcium et en vitamine D, provenant d'aliments ou de suppléments, est important pour la santé osseuse des femmes de tout âge.

Foie

Bio-DIENOGEST est contre-indiqué chez les patientes qui présentent ou ont déjà présenté une hépatopathie grave (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Pancréas

Bio-DIENOGEST peut produire une légère insulino-résistance périphérique et intolérance au

glucose. Les femmes diabétiques, surtout celles qui ont des antécédents de diabète gestationnel, doivent être suivies de près pendant le traitement par Bio-DIENOGEST (1).

Psychiatrie

En cas d'antécédents de dépression, un suivi étroit de la patiente s'impose. Le traitement par Bio-DIENOGEST doit être abandonné si une dépression clinique survient ou si une dépression préexistante s'aggrave pendant le traitement.

Rein

DiénoGEST n'a pas été étudié chez des patientes présentant une insuffisance rénale. On ne prévoit toutefois pas de risque particulier chez ces patientes, le diénoGEST étant presque totalement métabolisé avant son élimination et ses métabolites étant pharmacologiquement inactifs.

Fonction sexuelle/reproduction

Bien qu'il inhibe l'ovulation chez la majorité des patientes, diénoGEST n'est pas destiné à la contraception. Les caractéristiques du cycle menstruel reviennent à celles d'avant le traitement dans les deux mois suivant l'arrêt du traitement par Bio-DIENOGEST.

Pour la contraception, les patientes doivent utiliser une méthode non hormonale (p. ex. une méthode de barrière). Elles ne doivent pas utiliser de méthode de contraception hormonale pendant le traitement par Bio-DIENOGEST.

Les grossesses qui surviennent chez les femmes qui prennent une préparation ne contenant qu'un progestatif à des fins contraceptives sont plus susceptibles d'être ectopiques que celles qui surviennent chez les utilisatrices de COC (2). Par conséquent, chez les femmes qui ont déjà eu une grossesse extra-utérine ou dont la fonction des trompes de Fallope est altérée, il faut bien peser les avantages et les risques avant de prescrire Bio-DIENOGEST.

Des follicules ovariens persistants (souvent appelés kystes ovariens fonctionnels) peuvent se former pendant la prise de Bio-DIENOGEST. La plupart de ces follicules sont asymptomatiques, mais certains s'accompagnent d'une douleur pelvienne.

Modifications du profil des saignements

Chez la majorité des femmes, le traitement par diénoGEST modifie le profil des saignements menstruels (voir [RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

Les saignements utérins, par exemple chez les femmes qui présentent une adénomyose ou des fibromyomes utérins, peuvent être aggravés par la prise de Bio-DIENOGEST. Ces saignements peuvent entraîner une anémie (pouvant être grave) s'ils sont abondants et persistants. Le cas échéant, il faut envisager l'arrêt du traitement par Bio-DIENOGEST.

On s'attend à ce que Bio-DIENOGEST exerce des effets progestatifs typiques sur l'endomètre parce qu'il réduit les taux d'œstrogènes, principales substances qui stimulent la croissance du tissu endométrial. Le traitement peut ainsi produire un amincissement et une atrophie de l'endomètre.

Les caractéristiques du cycle menstruel reviennent à celles d'avant le traitement dans les deux mois suivant l'arrêt du traitement par Bio-DIENOGEST.

En cas de saignements vaginaux anormaux (p. ex. prolongés et/ou abondants), il faut procéder à un examen approfondi (échographie pelvienne, biopsie endométriale ou hystérocopie).

Peau

En cas d'ictère et/ou de prurit cholestatique chez une femme qui avait déjà présenté un tel trouble pendant une grossesse ou après avoir pris un stéroïde sexuel, le traitement par Bio-DIENOGEST doit être abandonné.

Un chloasma peut parfois apparaître, surtout chez les femmes qui ont des antécédents de masque de grossesse. Les femmes sujettes au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil et aux rayons ultraviolets pendant le traitement par Bio-DIENOGEST.

Populations particulières

Femmes enceintes

Le traitement par Bio-DIENOGEST est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut y mettre un terme si une femme tombe enceinte.

Les données sur un nombre limité de cas d'exposition pendant la grossesse démontrent que le diénogest n'a pas d'effets néfastes sur la grossesse ni sur la santé du fœtus/du nouveau-né. Aucune donnée épidémiologique significative n'a été obtenue à ce jour. Selon les données précliniques, il n'y a pas de risques particuliers pour la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ni le développement postnatal chez l'humain (voir [TOXICOLOGIE](#)).

Femmes qui allaitent

Bio-DIENOGEST est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

On ne sait pas si le diénogest passe dans le lait maternel. Les données sur les animaux ont montré qu'il passe dans le lait des rates (voir [TOXICOLOGIE](#)).

Personnes âgées (> 65 ans)

Bio-DIENOGEST n'est pas indiqué chez les personnes âgées.

Enfants (< 18 ans)

Bio-DIENOGEST n'est pas destiné aux adolescentes qui n'ont pas eu leurs premières règles.

On a étudié diénogest chez des adolescentes (12 à < 18 ans) pendant une période de traitement de 12 mois. L'utilisation de diénogest a été associée à une réduction moyenne de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire de 1,2 %. Six mois après l'arrêt du traitement, la DMO était revenue aux valeurs préthérapeutiques.

Le plafonnement ou la réduction de la DMO est particulièrement inquiétant pendant l'adolescence et au début de l'âge adulte, période critique de l'accrétion osseuse. On ignore si la réduction de la DMO dans cette population entraîne une baisse du pic de masse osseuse et une augmentation du risque de fracture plus tard dans la vie (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacodynamique : Densité minérale osseuse](#)).

Le médecin traitant doit donc peser les avantages et les risques possibles de Bio-DIENOGEST

chez chaque adolescente, et aussi tenir compte de la présence d'importants facteurs de risque d'ostéoporose. On doit envisager la surveillance de la DMO chez les adolescentes qui utilisent Bio-DIENOGEST, si la situation clinique le justifie.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les effets indésirables sont plus courants au cours des premiers mois de traitement par diénogest et disparaissent avec le temps.

Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.

Au cours des essais cliniques, le diénogest a été généralement bien toléré. Les réactions indésirables ci-dessous ont été signalées chez des femmes traitées par le diénogest.

Les réactions indésirables au médicament les plus courantes (> 5 %) signalées au cours des essais clés sur le diénogest ont été maux de tête (6,6 %) et gêne mammaire, dont engorgement et douleur mammaires (5,3 %).

Les réactions indésirables au médicament qui figurent au [Tableau 2](#) (ayant un lien possible ou probable avec le diénogest) ont été signalées chez au moins 1 % des 303 patientes ayant participé à trois essais cliniques clés.

Tableau 2 – Réactions indésirables au médicament survenues chez au moins 1 % des patientes au cours des essais cliniques clés sur le diénogest(N = 303)

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme MedDRA	n	%
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids	11	3,6
Troubles psychiatriques	Humeur dépressive	9	3,0
	Trouble du sommeil	7	2,3
	Nervosité	4	1,3
	Baisse de la libido	5	1,7
Troubles du système nerveux	Mal de tête	20	6,6
	Migraine	4	1,3
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	11	3,6
	Douleur abdominale	5	1,7
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné	6	2,0
	Alopécie	4	1,3
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Gêne mammaire	16	5,3
	Kyste de l'ovaire	8	2,6
	Saignements utérins/vaginaux, dont microrragies	4	1,3
Troubles généraux et du point d'administration	Troubles asthéniques	7	2,3
	Irritabilité	4	1,3

Abréviations : MedDRA : *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; N : nombre total; n : nombre de

sujets Remarque : Le terme MedDRA (version 11.0) qui figure ici est celui qui convient le mieux pour décrire une réaction indésirable donnée. Les synonymes ou troubles connexes ne sont pas donnés, mais il faut aussi en tenir compte.

Profils des saignements menstruels

Au cours des essais cliniques, les profils des saignements menstruels ont été systématiquement évalués au moyen d'un journal que les patientes remplissaient chaque jour. Ils ont été analysés selon la méthode de la période de référence de 90 jours de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). On a observé les profils des saignements suivants au cours des 90 premiers jours (soit la première période de référence) de traitement par le diénogest (n = 290) : saignements prolongés (38,3 %), saignements irréguliers (35,2 %), saignements peu fréquents (27,2 %), saignements normaux (19,7 %), saignements fréquents (13,4 %) et aménorrhée (1,7 %).

Au cours de la quatrième période de référence (du 271^e au 360^e jour), les profils des saignements ont été comme suit (n = 149) : aménorrhée (28,2 %), saignements peu fréquents (24,2 %), saignements normaux (22,8 %), saignements irréguliers (21,5 %), saignements prolongés (4,0 %) et saignements fréquents (2,7 %).

Les modifications du profil des saignements menstruels n'ont qu'à l'occasion été signalées comme des effets indésirables par les patientes. Le profil des saignements menstruels a en général été bien toléré, moins de 1 % des patientes ayant abandonné le traitement en raison de modifications de ce profil. Les paramètres des saignements ont montré qu'il y avait une réduction claire et constante de l'intensité des saignements au cours du traitement de longue durée par le diénogest (voir [Tableau 3](#)).

Tableau 3 – Nombre moyen de jours de saignement/microrragie et de jours de microrragie seulement avec le diénogest en fonction de la période de référence de 90 jours de l'OMS selon les données réunies – EAI (études 307041, 97085 et 307059)

Période de référence	n	Diénogest (N = 290)	
		N ^{bre} de jours de saignement/microrragie (moyenne ± ET)	N ^{bre} de jours de microrragie seulement (moyenne ± ET)
1	281	25,1 ± 16,9	15,0 ± 13,2
2	248	13,3 ± 13,7	8,7 ± 9,8
3	156	12,7 ± 12,6	8,8 ± 9,3
4	146	10,2 ± 10,0	7,3 ± 7,8
5	60	8,5 ± 9,0	6,5 ± 7,5

Abréviations : EAI : ensemble d'analyse intégral; n : nombre de patientes sous observation; ET : écart type
Remarque : Pour les patientes qui ont reçu le diénogest au cours de l'étude 307041, les données des périodes de référence 1 à 4 de l'étude de suivi 307059 correspondent en fait aux périodes 2 à 5 du traitement par le diénogest parce que ces patientes avaient déjà reçu le traitement au cours de la période de référence 1 de l'étude 307041.

Réactions indésirables au médicament moins courantes au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les réactions indésirables au médicament ci-dessous sont survenues chez moins de 1 % des patientes au cours des essais cliniques clés sur le diénogest.

Troubles du sang et du système lymphatique : Anémie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Augmentation de l'appétit

Troubles psychiatriques : Anxiété, dépression, altération de l'humeur, sautes d'humeur

Troubles du système nerveux : Déséquilibre du système nerveux autonome, perturbation de la faculté d'attention

Troubles oculaires : Sécheresse oculaire

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Acouphène

Troubles cardiaques : Palpitations, trouble non précisé de l'appareil circulatoire

Troubles gastro-intestinaux : Gêne abdominale, constipation, diarrhée, flatulence, inflammation gastro-intestinale, vomissements

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Dermatite, sécheresse de la peau, onychoclasie, réaction de photosensibilité, trouble de la pigmentation, prurit

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : Douleur dorsale, douleur osseuse, sensation de lourdeur des membres, spasmes musculaires, douleur des membres

Troubles rénaux et urinaires : Infection des voies urinaires

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Induration mammaire, masse dans le sein, mastose sclérokystique, écoulement génital, bouffées de chaleur, douleur pelvienne, candidose vaginale, sécheresse vulvo-vaginale

Troubles généraux et du point d'administration : Œdème

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Bio-DIENOGEST ne doit pas être prescrit avec d'autres stéroïdes, dont le danazol.

Les progestatifs, dont le diénogest, sont surtout métabolisés par le cytochrome P₄₅₀ 3A4 (CYP3A4). Les inducteurs et inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 peuvent donc modifier le métabolisme des progestatifs.

L'augmentation de la clairance des hormones sexuelles causée par l'induction enzymatique peut réduire l'effet thérapeutique de diénogest.

La réduction de la clairance des hormones sexuelles causée par l'inhibition enzymatique peut accroître l'exposition au diénogest et produire des effets indésirables (voir [SURDOSAGE](#)).

Interactions médicament-médicament

Substances qui accroissent la clairance des hormones sexuelles (réduction de l'efficacité par l'induction enzymatique)

Les substances qui accroissent la clairance des hormones sexuelles comprennent la phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine et, possiblement, l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine et les produits qui contiennent du

millepertuis commun (voir [Tableau 4](#)) (3-8).

On peut observer une induction enzymatique après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est en général observée après quelques semaines. Après l'arrêt du traitement médicamenteux, l'induction enzymatique peut être soutenue pendant environ quatre semaines.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles

Quand ils sont administrés avec des hormones sexuelles, de nombreux inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC et inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidique peuvent augmenter ou réduire les concentrations plasmatiques du progestatif. Ces changements peuvent dans certains cas être cliniquement significatifs.

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

Le diénogest est un substrat du cytochrome P₄₅₀ (CYP) 3A4. Les inhibiteurs puissants et modérés des isoenzymes CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le fluconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. la clarithromycine et l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse, peuvent accroître les concentrations plasmatiques du progestatif (voir [Tableau 4](#)).

Effets de Diénogest sur d'autres médicaments

Selon des études *in vitro* sur l'inhibition enzymatique, diénogest est peu susceptible d'avoir des effets ayant une portée clinique sur les médicaments dont le métabolisme est médié par les enzymes du cytochrome P₄₅₀.

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament démontrées ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Anticonvulsivants : phénytoïne barbituriques primidone carbamazépine oxcarbazépine topiramate felbamate éthosuximide	T	↓ diénogest	L'induction des enzymes microsomaux hépatiques peut réduire les concentrations plasmatiques de diénogest.
Anti-infectieux : rifampicine	EC	↓ diénogest	L'administration concomitante d'une association diénogest-valérate d'estradiol a produit une réduction significative des concentrations de diénogest à l'état d'équilibre et de l'exposition systémique au diénogest. L'exposition systémique au diénogest à l'état d'équilibre, mesurée selon l'ASC _(0-24 h) , a été réduite de 83 %.
érythromycine clarithromycine roxithromycine	EC	↑ diénogest	L'administration concomitante d'une association diénogest-valérate d'estradiol et d'érythromycine a multiplié par un facteur de 1,62 l'ASC _(0-24 h) du diénogest à l'état d'équilibre.
Antifongique : griséofulvine	T	↓ diénogest	L'induction des enzymes microsomaux hépatiques peut réduire les concentrations plasmatiques de diénogest.
Inhibiteurs calciques : vérapamil diltiazem nifédipine	T	↑ diénogest	Augmentation possible des concentrations plasmatiques de diénogest

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Antagonistes des récepteurs à l'histamine : cimétidine ranitidine	T	↑ diénogest	Augmentation possible des concentrations plasmatiques de diénogest
Inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC : ritonavir saquinavir indinavir nelfinavir atazanavir atazanavir-ritonavir tipranavir-ritonavir	T	↑ diénogest	Augmentation possible des concentrations plasmatiques de diénogest
Inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC : fosamprénavir-ritonavir bocéprévir	T	↓ diénogest	Réduction possible des concentrations plasmatiques de diénogest
Inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidique : névirapine éfavirenz	T	↓ diénogest	Augmentation possible de la clairance du diénogest
Antifongiques azolés : kétoconazole itraconazole fluconazole voriconazole	EC	↑ diénogest	L'administration concomitante d'une association diénogest-valérate d'estradiol et de kétoconazole a multiplié par un facteur de 2,86 l'ASC _(0-24 h) du diénogest à l'état d'équilibre.
Jus de pamplemousse	T	↑ diénogest	Augmentation possible des concentrations plasmatiques de diénogest
Sédatifs et hypnotiques : benzodiazépines barbituriques hydrate de chloral glutéthimide méprobamate	T	↓ diénogest	L'induction des enzymes microsomales hépatiques peut réduire les concentrations plasmatiques de diénogest.
Autres médicaments : bosentan	T	↓ diénogest	L'induction des enzymes microsomales hépatiques peut réduire les concentrations plasmatiques de diénogest.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité de diénogest n'a pas été modifiée par la prise d'un repas riche en graisses. Bio-DIENOGEST peut être pris avec ou sans nourriture.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les produits à base d'herbes médicinales qui contiennent du millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) peuvent induire les enzymes CYP3A4 et accroître la clairance des hormones sexuelles.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

La prise de progestatifs peut modifier les résultats de certaines épreuves de laboratoire (p. ex. gonadotrophine, hormones endogènes).

Les résultats de certains tests d'exploration des fonctions endocrine et hépatique peuvent être

modifiés par les produits qui contiennent un progestatif :

- intolérance au glucose
- réduction de la concentration de folate sérique
- modification des taux de lipoprotéines plasmatiques.

Les résultats des tests de laboratoire ci-dessus ne doivent être considérés fiables qu'à compter de deux à quatre semaines après la fin du traitement.

Pendant un traitement de jusqu'à 15 mois par diénoGEST (n = 168), on n'a toutefois pas observé d'effet important sur les paramètres de laboratoire standard, tels que l'hématologie, la chimie sanguine, les enzymes hépatiques, les lipides et l'HbA_{1c}.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les comprimés Bio-DIENOGEST doivent être pris de façon continue pour la gestion de la douleur pelvienne liée à l'endométriose chez la femme. L'administration du médicament peut commencer en tout temps au cours du cycle menstruel.

Populations particulières

Enfants (< 18 ans)

L'utilisation de diénoGEST chez des adolescentes (12 à < 18 ans) pendant une période de 12 mois est associée à une réduction de la densité minérale osseuse (DMO). Après l'arrêt du traitement, la DMO revient aux valeurs préthérapeutiques.

Le plafonnement ou la réduction de la DMO est particulièrement inquiétant pendant l'adolescence et au début de l'âge adulte, période critique de l'accrétion osseuse. Le médecin traitant doit donc peser les avantages et les risques possibles de Bio-DIENOGEST chez chaque adolescente, et aussi tenir compte de la présence d'importants facteurs de risque d'ostéoporose. On doit envisager la surveillance de la DMO chez les adolescentes qui utilisent Bio-DIENOGEST, si la situation clinique le justifie.

Dose recommandée et réglage de la posologie

La posologie de Bio-DIENOGEST est d'un comprimé par jour pris avec un liquide, de préférence toujours à la même heure. Il ne faut pas interrompre le traitement, même en cas de saignements vaginaux. Une fois que la patiente a pris le dernier comprimé d'une plaquette, elle doit en entamer une autre le lendemain.

Bio-DIENOGEST peut être pris avec ou sans nourriture.

Dose oubliée

Si la patiente a oublié de prendre un comprimé, elle doit le prendre dès que possible, puis prendre un comprimé à l'heure habituelle le lendemain. L'efficacité de Bio-DIENOGEST peut être moindre si la patiente oublie de prendre des comprimés ou en cas de vomissements et/ou de diarrhée (de 3 à 4 heures après la prise du comprimé). Si le médicament n'est pas absorbé en raison de vomissements ou de diarrhée, la patiente doit prendre un autre comprimé.

SURDOSAGE

Une étude clinique a montré que la prise de 20 à 30 mg de diénogest par jour (de 10 à 15 fois la dose recommandée du diénogest) pendant 24 semaines était en général bien tolérée chez la femme (9). Il n'y a pas d'antidote spécifique contre le diénogest et, en cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et fondé sur l'action pharmacologique du diénogest (voir [TOXICOLOGIE – Toxicité aiguë](#)).

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le diénogest est un nouveau dérivé de la nortestostérone qui, au lieu d'une activité androgénique, exerce une activité antiandrogénique correspondant à environ un tiers de celle de l'acétate de cyprotérone (10). Le diénogest se lie au récepteur de la progestérone dans l'utérus humain, mais son affinité pour ce récepteur n'est que de 10 % de l'affinité relative de la progestérone. Malgré sa faible affinité pour le récepteur de la progestérone, le diénogest exerce un puissant effet progestatif *in vivo*. Le diénogest n'exerce pas d'activité androgénique, minéralocorticoïde ni glucocorticoïde significative *in vivo*.

Pharmacodynamique

Le diénogest réduit la production endogène d'estradiol, ce qui supprime les effets trophiques de l'estradiol sur l'endomètre tant eutopique qu'ectopique. La prise continue de diénogest produit un milieu endocrinien hyperprogestatif et modérément hypo-œstrogénique, ce qui cause une décidualisation initiale du tissu endométrial (11).

D'autres effets antiprolifératifs, immunologiques et antiangiogéniques directs semblent contribuer à l'action inhibitrice du diénogest sur la prolifération cellulaire (11-13) et à la réduction de la douleur pelvienne liée à l'endométriose.

Densité minérale osseuse

L'action pharmacologique du diénogest entraîne une suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien, ce qui cause une réduction modérée des concentrations sériques d'œstrogènes. Il peut s'ensuivre une réduction de la densité minérale osseuse, y compris pendant l'adolescence, période critique de l'accrétion osseuse. Le risque potentiel de fracture future est toutefois inconnu (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme](#) et [Populations particulières](#)).

Fonction ovarienne

Au cours d'une étude menée auprès de 20 femmes en bonne santé, une dose quotidienne de 2 mg de diénogest a produit un état anovulatoire après un mois de traitement. L'efficacité contraceptive du diénogest n'a pas été évaluée.

Bio-DIENOGEST n'est pas destiné à la contraception. Pour la contraception, la patiente doit utiliser une méthode non hormonale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités](#)).

Les taux d'œstrogènes endogènes ne sont que modérément réduits pendant le traitement par diénogest.

Selon les données disponibles, les caractéristiques du cycle menstruel reviennent à celles d'avant le traitement dans les deux mois suivant l'arrêt du traitement par le diénogest.

Fonction hypothalamo-hypophysaire

L'administration exogène et continue de progestatifs réduit la fréquence et augmente l'importance de la sécrétion pulsatile de l'analogue de la gonadolibérine (GnRH), ce qui produit une réduction de la sécrétion de l'hormone folliculostimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH).

Diénogest n'augmente pas l'incidence ni l'intensité des bouffées de chaleur.

Pharmacocinétique

Les concentrations de protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et de transcortine (CBG) sont sans effet sur les paramètres pharmacocinétiques du diénogest. Quand le médicament est pris chaque jour, sa concentration sérique augmente d'un facteur de 1,24 et l'état d'équilibre est atteint après quatre jours de traitement. Les paramètres pharmacocinétiques du diénogest après l'administration de multiples de diénogest peuvent être prédits à partir de ceux observés après la prise d'un seul comprimé. Les paramètres pharmacocinétiques du diénogest sont proportionnels à la dose et linéaires pour les doses de 1 à 8 mg. La prise de doses multiples produit une accumulation minimale (rapport d'accumulation de 1:24) et ne modifie ni le délai d'atteinte de la concentration maximale ni la demi-vie terminale par rapport à la prise d'une seule dose.

Absorption

Pris par voie orale, le diénogest est rapidement et presque totalement absorbé. Une concentration sérique maximale de 47 ng/mL est atteinte environ 1,5 heure après la prise d'une seule dose de 2 mg. La biodisponibilité est d'environ 91 %. Les paramètres pharmacocinétiques du diénogest sont proportionnels à la dose pour les doses de 1 à 8 mg.

Distribution

Le diénogest se lie à l'albumine sérique, mais pas à la SHBG ni à la CBG. Dix pour cent (10 %) de la concentration sérique totale du médicament est sous forme de stéroïde libre et 90 % du médicament est lié de façon non spécifique à l'albumine.

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

Métabolisme

Le diénogest est totalement métabolisé par les voies connues du métabolisme des stéroïdes et ses métabolites n'ont presque pas d'effets sur les glandes endocrines. Selon les études *in vitro* et

in vivo, l'isoenzyme CYP3A4 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme du diénogest. Comme les métabolites sont très rapidement éliminés, le diénogest est surtout présent sous forme inchangée dans le plasma.

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

Élimination

La baisse des concentrations sériques de diénogest est biphasique. La phase d'élimination terminale est caractérisée par une demi-vie d'environ neuf à dix heures. Pris par voie orale à la dose de 0,1 mg/kg, le diénogest est éliminé sous forme de métabolites inactifs dans un rapport urine:fèces d'environ 3:1. La demi-vie de l'élimination des métabolites urinaires est de 14 heures. Pris par voie orale, le médicament est principalement éliminé dans l'urine au cours des 24 heures suivantes. Environ 86 % de la dose administrée est éliminée en six jours.

Populations et affections particulières

Personnes âgées (> 65 ans)

Bio-DIENOGEST n'est pas indiqué chez les personnes âgées.

Enfants (< 18 ans)

Bio-DIENOGEST n'est pas destiné aux adolescentes qui n'ont pas eu leurs premières règles.

On a étudié diénogest pour le traitement de la douleur pelvienne liée à l'endométriose chez les adolescentes (12 à < 18 ans) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système endocrinien et métabolisme](#) et [Populations particulières](#)). À l'état d'équilibre, l'exposition systémique (ASC_(0-24 h)) au diénogest est comparable chez les adolescentes (12 à < 18 ans) (693 µg·h/L) et chez les adultes (616 µg·h/L).

Race

On n'a pas observé de différences cliniquement significatives entre des Blanches et des Japonaises pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du diénogest.

Insuffisance hépatique

Bio-DIENOGEST est contre-indiqué chez les patientes qui présentent ou ont déjà présenté une hépatopathie grave (voir aussi [CONTRE-INDICATIONS](#) et [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Foie](#)). Diénogest n'a pas été étudié chez des patientes présentant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Diénogest n'a pas été étudié chez des patientes présentant une insuffisance rénale. On ne prévoit toutefois pas de risque particulier chez ces patientes, le diénogest étant presque totalement métabolisé avant son élimination et ses métabolites étant pharmacologiquement inactifs.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Bio-DIENOGEST doit être conservé dans son emballage d'origine, entre 15°C et 30°C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Bio-DIENOGEST (diénogest) est un comprimé blanc à blanc cassé, rond et biconvexe portant les inscriptions « SG » et « 11 » d'un côté et uni de l'autre.

Un comprimé contient 2 mg de diénogest et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, fécule de pomme de terre, lactose monohydraté, povidone, stéarate de magnésium et talc.

Bio-DIENOGEST est présenté en plaquettes alvéolées en PVDC de couleur ambre contenant 28's (2 x 14's) comprimés chacune.

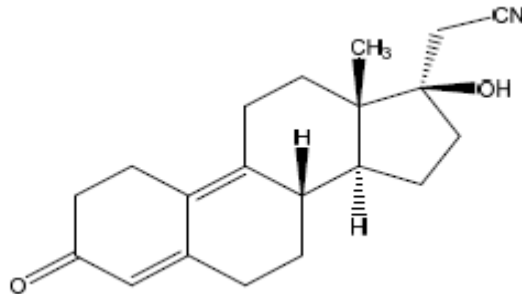
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Diénogest
Nom chimique : (17-Hydroxy-3 oxoestra-4,9-dien-17 α -yl) acétonitrile

Formule moléculaire : $C_{20}H_{25}NO_2$
Poids moléculaire : 311,4 g/mol
Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche, presque blanche ou jaunâtre. Pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le chlorure de méthylène et légèrement soluble dans le méthanol. L'intervalle de fusion est de 204 à 214 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Une étude de bioéquivalence en double aveugle, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, croisée par voie orale, des comprimés Bio-DIENOGEST (Biomed Pharma) et des comprimés PrVISANNE® a été menée sur des sujets humains féminins adultes en bonne santé et à jeun. Un résumé des données comparatives de biodisponibilité pour les 24 sujets inclus dans les analyses pharmacocinétiques et statistiques est présenté dans le tableau suivant :

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

DiénoGEST (1 x 2 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	90% d'intervalle de confiance
ASC _t (ng·h/mL)	766,0 776,6 (17,7)	765,0 774,9 (18,3)	100,1	97,4 à 102,9
AUC _i (ng·h/mL)	800,5 812,9 (18,8)	802,4 814,2 (19,3)	99,8	97,1 à 102,6
C _{max} (ng/mL)	48,6 49,3 (17,8)	52,4 53,0 (16,4)	92,8	87,9 à 98,0
t _{max} ³ (h)	2,25 (0,67 – 4,02)	1,50 (0,67 – 4,00)		
t _½ ⁴ (h)	13,48 (24,5)	13,5 (26,1)		

¹ Bio-DIENOGEST (diénoGEST) comprimés à 2 mg, de Biomed Pharma

² PrVISANNE® (diénoGEST) comprimés à 2 mg, fabriquée par Bayer Inc.

³ Exprimé sous forme de médiane seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Données démographiques et plan des essais

Trois essais clés (essais 307041, 307059 et 97085) ont été menés pour évaluer, au moyen d'une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100 mm, l'efficacité du diénoGEST pour la gestion de la douleur pelvienne liée à l'endométriose. Ces essais ont été menés auprès de patientes chez qui le diagnostic d'endométriose avait été confirmé par une laparoscopie ou une laparotomie avant le traitement. Tous les stades de la maladie, selon les classifications révisées de l'AFS ou de l'ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*), étaient représentés chez les patientes.

L'essai contrôlé par placebo (essai 307041), essai multicentrique à double insu et avec répartition aléatoire, avait pour objet de prouver la supériorité du diénoGEST sur le placebo. Au total, 198 patientes souffrant d'endométriose ont été traitées pendant une période de trois mois. La distribution des patientes en fonction du stade selon la classification révisée de l'ASRM était comparable au départ : l'endométriose était modérée (stade III) chez 45,1 % des patientes devant recevoir le diénoGEST et 44,8 % de celles du groupe placebo, et grave (stade IV) chez 25 % des patientes devant recevoir le diénoGEST et 26 % de celles du groupe placebo (14).

Un essai de prolongation ouvert de l'essai contrôlé par placebo a été mené auprès de 168 femmes pour évaluer l'efficacité à long terme du traitement continu par le diénoGEST (essai 307059). Des patientes qui avaient reçu le placebo ou le diénoGEST au cours de l'essai 307041 ont reçu le diénoGEST pendant 52 autres semaines (15).

La douleur pelvienne liée à l'endométriose a aussi été évaluée au cours d'un essai de non-infériorité de six mois visant à comparer le diénoGEST à l'acétate de leuproréline chez 252 patientes souffrant d'endométriose (essai 97085). Au départ, l'endométriose était modérée (stade III) ou grave (stade IV) chez respectivement 32,5 et 15 % des patientes devant recevoir le diénoGEST (16).

Tableau 5 – Résumé des essais clés sur la gestion par le diénoGEST (2 mg de diénoGEST) de la douleur pelvienne liée à l'endométriose

Numéro et phase de l'essai (plan)	Principal critère d'évaluation	Schéma thérapeutique	Durée du traitement	N ^{bre} de patientes (ensemble d'analyse intégral)	Âge moyen (ans)
A32473 (307041)/phase III (essai multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire, contrôlé par placebo et en groupes parallèles)	Douleur pelvienne liée à l'endométriose selon l'EVA et la modification du traitement analgésique ^a	DiénoGEST par voie orale une fois par jour	12 semaines	102	31,5 (18 à 44)
		Placebo		96	31,4 (19 à 46)
A39700 (307059) phase III; prolongation de l'essai 307041 (essai multicentrique, ouvert et à un seul groupe)	Douleur pelvienne liée à l'endométriose selon l'EVA	DiénoGEST par voie orale une fois par jour	52 semaines	168 (87 ayant reçu le diénoGEST et 81 ayant reçu le placebo au cours de l'essai 307041)	31,9 (18 à 46)
AU19 (97085) phase III (essai multicentrique, ouvert, avec répartition aléatoire, contrôlé et en groupes parallèles)	Douleur pelvienne liée à l'endométriose selon l'EVA	DiénoGEST par voie orale une fois par jour	24 semaines	120	30,6 (18 à 47)
		Acétate de leuproréline, 3,75 mg par voie intramusculaire toutes les 4 semaines		128	31,0 (18 à 45)

Abréviation : EVA : échelle visuelle analogique

a Comprimés d'ibuprofène permis, jusqu'à concurrence de 1200 mg par jour

Résultats des essais

Douleur pelvienne liée à l'endométriose – essais 307041, 307059 et 97085

Le traitement par le diénogesta produit des atténuations significatives par rapport au départ de la douleur pelvienne liée à l'endométriose au cours des trois essais clés.

Essai 307041

La supériorité du diénogest sur le placebo a été démontrée au cours de l'essai contrôlé par placebo (essai 307041). La réduction moyenne du score de l'EVA avec le diénogesta été plus marquée qu'avec le placebo et statistiquement significative (différence de 12,3 mm; IC de 95 % : 6,4 à 18,1; $p < 0,0001$). Après trois mois de traitement par le diénogest en comprimés, la réduction moyenne de la douleur par rapport au départ était de $27,4 \pm 22,9$ mm. L'atténuation de la douleur n'était pas liée à la prise d'analgésiques, qui a en fait baissé avec le temps (voir [Tableau 6](#)).

La douleur pelvienne a été réduite d'au moins 50 % sans augmentation concomitante de la prise d'analgésiques chez 32,4 % des patientes traitées par le diénogest (13,5 % de celles du groupe placebo); elle a été réduite d'au moins 75 % sans augmentation concomitante de la prise d'analgésiques chez 18,6 % des patientes traitées par le diénogest (5,2 % de celles du groupe placebo).

Tableau 6 – Résultats de l'essai 307041 ayant comparé le diénogest à un placebo pour la gestion de la douleur pelvienne liée à l'endométriose des points de vue du score de l'EVA (mm) et de la prise d'analgésiques (nombre de comprimés)^a pendant 12 semaines (ensemble d'analyse intégral)

	Diénogest en comprimés N = 102 moyenne \pm ET	Placebo N = 96 moyenne \pm ET
Score de l'EVA au départ	56,8 \pm 18,0	57,0 \pm 17,8
Score de l'EVA à la semaine 4	41,2 \pm 22,0	50,8 \pm 19,6
Score de l'EVA à la semaine 8	30,6 \pm 20,6	44,2 \pm 20,5
Score de l'EVA à la semaine 12	27,6 \pm 20,4	39,4 \pm 22,1
Différence : semaine 12 <i>moins</i> départ, RDO ^b	-27,4 \pm 22,9	-15,1 \pm 16,4
Différence entre les traitements pour ce qui est du score de l'EVA (placebo <i>moins</i> diénogest en comprimés)	12,272^c	
Valeur p (IC de 95 %)	p < 0,0001 (6,403 à 18,140)	
Prise d'analgésiques au départ ^a	9,9 \pm 7,4	9,4 \pm 8,6
Prise d'analgésiques à la semaine 12 ^a	5,5 \pm 5,8	5,7 \pm 5,8
Différence : semaine 12 <i>moins</i> départ, RDO ^b	-4,4 \pm 6,4	-3,7 \pm 8,2
Différence entre les traitements pour ce qui est de la prise d'analgésiques (placebo <i>moins</i> diénogest en comprimés)	0,741^c	
Valeur p (IC de 95 %)	p = ns (-1,412 à 2,895)	

Abréviations : EVA : échelle visuelle analogique, 100 mm; RDO : report de la dernière observation;
N : nombre de patientes; ET : écart type; IC : intervalle de confiance; ns : non significative

a Nombre de comprimés pris au cours des 28 derniers jours.

b Un résultat négatif témoigne d'une amélioration par rapport au départ.

c Un résultat positif témoigne d'une différence en faveur du diénogest en comprimés.

Remarque : Analyse statistique selon la méthode décrite par Roehmel et coll., 2006 (17).

Essai 307059

La prolongation ouverte de l'essai contrôlé par placebo a montré que la douleur pelvienne liée à l'endométriose a continué de s'atténuer pendant un traitement d'au plus 15 mois (réduction moyenne à la fin du traitement : $41,9 \pm 19,7$ mm après 3 mois de traitement par un placebo et 12 mois de traitement par le diénogest en comprimés, et $44,2 \pm 23,3$ mm après 15 mois de traitement par le diénogest en comprimés) (voir [Tableau 7](#)).

Tableau 7 – Résultats de l'essai 307059 : évolution de la douleur pelvienne liée à l'endométriose selon le score de l'EVA (mm) pendant 64 semaines (données historiques des 12 semaines de l'essai 307041 et données des 52 semaines de l'essai de prolongation 307059) (ensemble d'analyse intégral)

	Traitement antérieur : Diénogest N = 87 Score de l'EVA moyenne \pm ET (mm)	Traitement antérieur : placebo N = 81 Score de l'EVA moyenne \pm ET (mm)
Essai 307041		
Départ	56,4 \pm 17,8	57,5 \pm 16,7
Semaine 4	42,7 \pm 21,9	52,0 \pm 18,7
Semaine 8	31,4 \pm 20,8	45,3 \pm 19,6
Semaine 12 ^a	27,9 \pm 20,2	40,7 \pm 21,1
Essai 307059		
Départ	27,9 \pm 20,2	40,7 \pm 21,1
Semaine 4	25,6 \pm 18,8	35,4 \pm 20,7
Semaine 16	19,2 \pm 14,3	24,5 \pm 16,1
Semaine 28	16,1 \pm 13,4	19,5 \pm 12,6
Semaine 40	13,1 \pm 9,9	14,8 \pm 10,9
Semaine 52	9,7 \pm 7,4	13,5 \pm 14,1
Changement après 12 semaines (du début à la fin de l'essai 307041)	-28,5 \pm 24,7	-16,7 \pm 16,3
Changement après 52 semaines (de la fin de l'essai 307041 à la fin de l'essai 307059)	-17,0 \pm 20,4	-25,6 \pm 22,2
Changement après 64 semaines (du début de l'essai 307041 à la fin de l'essai 307059)	-44,2 \pm 23,3	-41,9 \pm 19,7

Abréviations : N : nombre de patientes; EVA : échelle visuelle analogique; ET : écart type; mm : millimètre
a Valeur initiale pour l'essai de prolongation 307059

Essai 97085

Au cours de l'essai clé 97085, l'efficacité du diénogesta été comparée à celle de l'acétate de leuproréline, analogue de la gonadolibérine (GnRH), chez 120 patientes. L'efficacité du diénogesta été semblable à celle de l'acétate de leuproréline pour l'atténuation de la douleur pelvienne liée à l'endométriose ($p < 0,0001$ pour la non-infériorité). Après six mois de traitement, il y avait une atténuation semblable de la douleur dans les deux groupes traités (diénogest: $47,5 \pm 28,8$ mm; acétate de leuproréline : $46,0 \pm 24,8$ mm) (voir [Tableau 8](#)).

Après six mois de traitement, l'atténuation de la douleur pelvienne liée à l'endométriose était d'au moins 50 % chez 82,2 % des patientes traitées par le diénoigest(85,4 % de celles traitées par l'acétate de leuproréline) et d'au moins 75 % chez 74,4 % des patientes traitées par le diénoigest(69,8 % de celles traitées par l'acétate de leuproréline).

Tableau 8 – Résultats de l'essai 97085 : comparaison entre le diénoigest en comprimé et l'acétate de leuproréline pour la gestion de la douleur pelvienne liée à l'endométriose selon le score de l'EVA (mm) pendant 24 semaines

	ECP		EAI	
	Diénoigest N = 90 Score de l'EVA moyenne ± ET (mm)	Acétate de leuproréline N = 96 Score de l'EVA moyenne ± ET (mm)	Diénoigest N = 118 Score de l'EVA moyenne ± ET (mm)	Acétate de leuproréline N = 127 Score de l'EVA moyenne ± ET (mm)
Score de l'EVA au départ	60,2 ± 24,2	57,9 ± 21,0	53,3 ± 29,1	55,4 ± 24,2
Semaine 4	35,7 ± 23,7	32,6 ± 27,0	32,7 ± 24,7	31,5 ± 27,8
Semaine 8	24,2 ± 22,5	21,7 ± 23,0	22,1 ± 22,3	20,2 ± 22,5
Semaine 12	19,7 ± 23,2	18,7 ± 23,0	18,0 ± 22,5	17,9 ± 22,5
Semaine 16	16,2 ± 20,2	14,6 ± 19,5	15,6 ± 20,2	14,3 ± 19,5
Semaine 20	12,5 ± 18,0	12,8 ± 19,0	12,2 ± 18,3	14,4 ± 21,5
Semaine 24	12,7 ± 20,3	11,9 ± 16,9	12,1 ± 19,9	13,0 ± 19,4
Différence : semaine 24 moins départ ^a	-47,5 ± 28,8	-46,0 ± 24,8	-40,2 ± 32,0	-41,8 ± 28,6
Différence entre les traitements (diénoigest moins acétate de leuproréline)^b	-1,50		1,58	
valeur p (unilatérale pour la non-infériorité) (IC de 95 %)	p < 0,0001 (-9,25 à 6,25)		p = 0,0004 (-6,41 à 9,58)	

Abréviations : ECP : ensemble conforme au protocole; EAI : ensemble d'analyse intégral; EVA : échelle visuelle analogique; mm : millimètre; ET : écart type; N : nombre de patientes; IC : intervalle de confiance

a Un résultat négatif témoigne d'une amélioration.

b Un résultat négatif témoigne d'une différence en faveur du diénoigest et un résultat positif, d'une différence en faveur de l'acétate de leuproréline.

Douleur pelvienne liée à l'endométriose chez les adolescentes – essai 13788

Essai 13788

On a démontré l'efficacité du diénoigest pour le traitement des symptômes liés à l'endométriose (douleur pelvienne, dysménorrhée et dyspareunie) au cours d'un essai de 12 mois mené auprès de 111 adolescentes (de 12 à ≤ 18 ans et ayant eu leurs premières règles).

Au cours de l'essai, il y a eu une atténuation continue de la douleur pelvienne liée à l'endométriose. Au départ, le score moyen de l'EVA pour la douleur pelvienne liée à l'endométriose était de 64,3 ± 19,1 mm. Après quatre et huit semaines de traitement, le score moyen de l'EVA avait baissé de 28,2 ± 29,5 mm et 39,0 ± 32,1 mm, respectivement, par rapport

au départ. Par la suite, le score a baissé plus lentement et le score minimum, soit $9,0 \pm 13,9$ mm (baisse de $56,3 \pm 25,5$ mm par rapport au départ), a été obtenu à la 48^e semaine. À la fin du traitement, le score était de $12,1 \pm 19,1$ mm (baisse de $53,0 \pm 28,2$ mm par rapport au départ).

Après 24 semaines de traitement, une réduction de la douleur pelvienne liée à l'endométriose d'au moins 30 % selon le score de l'EVA avait été obtenue chez 81 % des patientes traitées par le diénogest en comprimés.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Propriétés pharmacodynamiques primaires

L'affinité du diénogest pour le récepteur de la progestérone a été faible dans l'utérus de rates. L'affinité de liaison relative du diénogest a été de moins de 20 % de celle de la progestérone. Dans le cytosol utérin humain, l'affinité relative du diénogest pour le récepteur de la progestérone a été d'environ un ordre de grandeur moindre que celle de la progestérone.

Une évaluation de l'activité progestative du diénogest médiée par le récepteur de la progestérone (induction de la phosphatase alcaline) dans des cellules de carcinome mammaire humain T47D a révélé qu'elle était deux fois plus faible que celle de la progestérone.

Chez des macaques à bonnet, l'administration sous-cutanée de diénogest a bloqué efficacement l'ovulation à partir de la plus faible dose évaluée, soit 0,3 mg/kg/jour. Les études de toxicité chronique menées sur d'autres espèces de singes ont montré qu'administré par voie orale, le diénogest produisait des effets sur le cycle menstruel et/ou une inhibition de l'ovulation tout aussi marqués.

Les effets du diénogest sur la différenciation et la prolifération des cellules stromales de l'endomètre humain ont été évalués *in vitro*. Le diénogest a provoqué une inhibition proportionnelle à la dose de la prolifération cellulaire en présence d'estradiol. Des changements typiques de la décidualisation ont été observés. Le RU-486, un antiprogestatif, s'est opposé aux effets du diénogest (11). Le diénogest a produit une réduction statistiquement significative de la prolifération des cellules stromales de l'endomètre humain isolées à partir de lésions endométriosiques humaines (18).

L'effet du diénogest sur l'endométriose expérimentale chez le rat a été étudié. À des doses de 0,1 mg/kg et plus administrées par voie orale, le diénogest a réduit le volume des implants endométriaux sans porter atteinte à la densité minérale osseuse. Une dose de danazol de 100 mg/kg a eu un effet comparable sur les implants endométriaux, mais a aussi réduit la densité minérale osseuse (19).

Contrairement à certains autres progestatifs, le diénogest n'a pas permis le maintien de la gestation chez des rates ovariectomisées le troisième jour de la gestation. Chez des lapines, de faibles doses de diénogest ont maintenu la gestation, ce qui indique qu'elles sont très sensibles aux effets progestatifs du diénogest.

Effets antiandrogéniques, androgéniques et anaboliques

Le diénogest exerce des effets antiandrogéniques. Chez le rat, le test de Hershberger a montré

que le diénogest avait des propriétés antiandrogéniques manifestes (20). Le pouvoir antiandrogénique du diénogest a été de 40 % de celui de l'acétate de cyprotérone (21).

Le diénogest a réduit de façon proportionnelle à la dose la fécondité de souris et de lapins mâles. Contrairement à d'autres dérivés de la 19-nortestostérone, le diénogest n'a pas d'activité androgénique.

Effets antiprogestatifs

Le diénogest n'a en soi pas d'effet antiprogestatif, mais le diénogest aromatique, important métabolite plasmatique chez les rongeurs, exerce un tel effet. Par conséquent, chez les rongeurs, le diénogest peut aussi agir comme un antiprogestatif quand il est administré par voie orale ou sous-cutanée. Cet effet antiprogestatif n'a pas d'importance chez les primates, car le métabolite aromatique qui le cause n'est pas présent en quantité suffisante dans le plasma du singe ou de l'humain.

Effets œstrogéniques et anti-œstrogéniques

Le diénogest ne se lie pas au récepteur des œstrogènes. Dans un test de transactivation sur la lignée de cellules de cancer du sein humain MCF-7/2A, le diénogest n'a pas provoqué de transactivation dépendante du récepteur des œstrogènes.

Le diénogest n'a en soi pas d'effet œstrogénique, mais le diénogest aromatique, important métabolite plasmatique chez les rongeurs, exerce un tel effet. Par conséquent, chez les rongeurs, le diénogest agit aussi comme un œstrogène quand il est administré par voie orale ou sous-cutanée. Cet effet œstrogénique n'a pas d'importance chez les primates, car le métabolite aromatique qui le cause n'est pas présent en quantité suffisante dans le plasma du singe ou de l'humain.

Effets glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes

La liaison au récepteur des glucocorticoïdes dans le foie et le thymus du rat et au récepteur des minéralocorticoïdes dans le rein du rat a été faible (21). Le diénogest n'a pas modifié la teneur du foie en glycogène chez des rats surrénalectomisés. Chez des rats traités par le diénogest, ni le volume urinaire ni le rapport NA/K urinaire n'a été modifié, même à une dose s'élevant jusqu'à 100 mg/kg administrée par voie orale, ce qui indique que le diénogest n'exerce pas d'effet glucocorticoïde ou minéralocorticoïde (20).

Résumé des effets endocrinologiques

Des expériences de compétition ont été effectuées avec plusieurs récepteurs et ligands. Le diénogest ne s'est que faiblement lié aux récepteurs des minéralocorticoïdes et des œstrogènes. Il s'est légèrement lié aux récepteurs des androgènes et des glucocorticoïdes.

On peut conclure de la caractérisation endocrinologique détaillée du diénogest que celui-ci exerce un puissant effet progestatif sur l'endomètre et un effet antigonadotrope moyen. Chez le rat et la souris, on a observé un effet antiandrogénique modéré. L'effet œstrogénique du diénogest observé chez le rat et la souris a été considéré comme étant une réponse particulière à ces espèces liée à la présence d'un métabolite aromatique du diénogest.

Propriétés pharmacodynamiques générales

Chez le rat, le diénogest n'a pas modifié les symptômes généraux ni le comportement à des

doses allant jusqu'à 30 mg/kg. Chez la souris, le rat et le lapin, les effets sur le système nerveux central ont montré que des doses allant jusqu'à 100 mg/kg administrées par voie orale ou parentérale étaient efficaces, sauf qu'il y a eu une légère baisse de la température corporelle chez les souris qui avaient reçu 10 mg/kg par injection intrapéritonéale.

Le diénogest a eu certains effets temporaires sur la température corporelle ou la fonction rénale chez des rats ayant reçu des doses plus faibles (≥ 10 mg/kg) qui étaient d'au moins deux ordres de grandeur supérieurs à la dose thérapeutique prévue chez l'humain.

L'étude des effets cardiovasculaires du diénogest *in vitro* sur l'oreillette cardiaque isolée du rat et du cobaye a révélé que les paramètres de la contraction spontanée n'étaient modifiés qu'à des concentrations élevées, soit d'environ 3×10^{-4} mol/L. Les études *in vivo* sur le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque, le débit sanguin, la pression partielle d'oxygène dans le sang artériel, la pression de gaz carbonique dans le sang artériel ni l'ECG après l'administration d'une dose de diénogest de 30 mg/kg par voie intraduodénale. De plus, les études des effets cardiovasculaires particuliers sur la durée du potentiel d'action dans des muscles papillaires isolés de cobayes n'ont pas mis en évidence d'effets sur les paramètres du potentiel d'action à une concentration de diénogest de 10^{-5} mol/L tout au plus. L'effet du diénogest sur le canal potassique humain HERG a aussi été étudié. Des concentrations de diénogest de 10^{-6} mol/L, 10^{-5} mol/L et 10^{-4} mol/L ont été évaluées. L'amplitude du courant potassique sortant médié par le canal potassique humain HERG n'a pas été significativement réduite aux concentrations de 10^{-6} mol/L et 10^{-5} mol/L. À la concentration de 10^{-4} mol/L, le diénogest a réduit le courant de façon significative, mais réversible.

L'administration par voie orale de doses de diénogest de jusqu'à 30 mg/kg à des singes conscients n'a pas modifié les paramètres de l'ECG (espace PR, amplitude du complexe QRS ou espace QT), non plus que la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

L'étude *in vitro* des effets du diénogest sur les systèmes nerveux autonome et somatique a révélé que seules des concentrations élevées, soit d'environ 10^{-4} mol/L, influaient sur ces systèmes.

Les études pharmacologiques d'innocuité ont conclu que, pour la majorité des paramètres étudiés, il n'y avait des changements liés au diénogest qu'à de très fortes doses (≥ 30 mg/kg) ou, *in vitro*, à des concentrations d'environ 10^{-4} mol/L. Chez l'humain, la concentration maximale de diénogest dans le plasma humain a été d'environ 80 ng/mL (2×10^{-7} mol/L) au cours des études cliniques. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que les doses thérapeutiques de diénogest modifient les paramètres de l'ECG.

Pharmacologie chez l'humain

Pharmacodynamique

Le diénogest réduit la production endogène d'estradiol, ce qui supprime les effets trophiques de l'estradiol sur l'endomètre tant eutopique qu'ectopique. La prise continue de diénogest produit un milieu endocrinien hyperprogestatif et modérément hypo-œstrogénique, ce qui cause une décidualisation initiale du tissu endométrial.

En plus des effets médiés par l'estradiol, le diénogest exerce des effets antiprolifératifs,

immunologiques et antiangiogéniques directs qui contribuent à l'atténuation des symptômes liés à l'endométriose (11-13).

Une dose quotidienne de 2 mg inhibe l'ovulation, mais la suppression de l'activité ovarienne n'est pas totale. Les taux d'estradiol circulant pendant le traitement par 2 mg de diénogest par jour sont semblables à ceux observés au début de la phase folliculaire du cycle menstruel. Les études cliniques n'ont pas mis en évidence de signes ou symptômes d'état hypo-œstrogénique chez les femmes traitées par le diénogest en comprimés. Une évaluation de la densité minérale osseuse (DMO) de 21 patientes adultes avant le début du traitement par le diénogest six mois plus tard a notamment montré qu'il n'y avait pas de réduction de la DMO moyenne (16).

Chez des adolescentes (12 à < 18 ans), l'utilisation du diénogest pendant une période de traitement de 12 mois a été associée à une réduction de la DMO de la colonne lombaire (L2-L4). Le changement relatif moyen de la DMO du début à la fin du traitement a été de -1,2 % (fourchette de -6 % à 5 %; IC de 95 % de -1,70 % à -0,78 %, n = 103). De nouvelles mesures faites six mois après la fin du traitement dans un sous-groupe chez qui la DMO avait baissé ont montré qu'après l'arrêt du traitement, la DMO revenait vers les valeurs préthérapeutiques.

Les caractéristiques du cycle menstruel reviennent à celles d'avant le traitement dans les deux mois suivant l'arrêt du traitement par le diénogest en comprimés.

Pharmacocinétique

Absorption et biodisponibilité

Les études de pharmacocinétique ont montré que le diénogest administré par voie orale était rapidement et presque totalement absorbé. On a déterminé que la biodisponibilité absolue du diénogest, administré sous forme de comprimé pelliculé contenant de la gélatine, était de 90,6 %. Les concentrations maximales de diénogest dans le sérum ou le plasma sont atteintes en moyenne d'une à deux heures après l'administration par voie orale, puis baissent de façon biphasique, la demi-vie terminale étant d'environ huit à dix heures.

On a observé que la pharmacocinétique était linéaire chez de jeunes Blanches qui avaient reçu une seule dose de diénogest de 1 à 8 mg par voie orale. La C_{max} et l'ASC ont été proportionnelles à la dose administrée.

Après l'administration de doses multiples de diénogest, l'accumulation n'a été que minime et ni le délai d'atteinte de la concentration maximale ni la demi-vie terminale n'a été modifié par rapport à l'administration d'une seule dose. Une étude combinant l'administration d'une seule dose et de doses multiples à 16 jeunes femmes a montré que l'état d'équilibre était atteint après quatre jours de traitement et qu'on pouvait prédire la pharmacocinétique du diénogest à partir de la pharmacocinétique d'une seule dose, le rapport $ASC_{(0-24\text{ h})\text{ état d'équilibre}}/ASC_{\text{dose unique}}$ ayant été de 1,03.

Distribution

Dix pour cent du diénogest circulant est sous forme libre et environ 90 % est lié de façon non spécifique à l'albumine (22). Le diénogest ne se lie pas à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) ni à la transcortine (CBG), qui sont des protéines de transport spécifiques (20).

Par conséquent, les modifications des concentrations de SHBG et de CBG sont sans effet sur la pharmacocinétique du diénogest, et le diénogest est peu susceptible de déloger la testostérone dans la SHBG ou le cortisol dans la CBG.

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) du diénogest a été de 46 L après l'administration par voie intraveineuse de 85 mcg de ^3H -diénogest.

Métabolisme

Des études *in vivo* menées chez des femmes sur le diénogest marqué au ^3H ont montré que le diénogest sous forme inchangée était la principale fraction de la radioactivité plasmatique. Au cours des 24 heures suivant l'administration par voie orale de 0,1 mg de diénogest/kg de poids corporel à des femmes, le composé d'origine a représenté environ 60 % de la radioactivité plasmatique totale et le diénogest sous forme inchangée a été le seul pic majeur observé.

Chez l'humain, le diénogest est fortement métabolisé par des réactions de phase I. Chez des femmes, seulement environ 6 à 8 % du composé d'origine a été éliminé par le rein sous forme inchangée ou conjuguée. Les principaux métabolites de phase I dans l'urine humaine ont été les métabolites hydroxylés, surtout $6\beta\text{-OH-DNG}$, $1\alpha\text{-OH-DNG}$ et $11\beta\text{-OH-DNG}$. Tous les autres métabolites étaient présents en quantités minimes. Dans le plasma, le principal métabolite est le $6\beta\text{-OH-DNG}$; quatre autres métabolites formés chez l'humain sont présents dans le plasma en concentrations minimes.

On a constaté que l'isoenzyme CYP3A4 était l'isoforme du CYP la plus importante pour le métabolisme du diénogest.

Globalement, le profil des métabolites chez l'humain a été semblable à celui observé chez le singe et la souris et, dans une moindre mesure, le rat et le chien.

Activité pharmacologique des métabolites

Selon les tests de liaison aux récepteurs et les tests de transactivation *in vitro*, on ne s'attend pas à ce que les métabolites formés chez l'humain n'aient d'effets pharmacologiques directs liés aux récepteurs des hormones stéroïdiennes *in vivo*. Le diénogest n'est pas un promédicament et son activité pharmacologique ne dépend pas de sa transformation en métabolites actifs.

Élimination

Le diénogest étant largement métabolisé, seules des traces sont éliminées sous forme inchangée. Chez les femmes, les rates, les guenons et les lapines, l'urine est la principale voie d'élimination. L'élimination est rapide et presque totale après cinq à six jours.

La demi-vie d'élimination rénale de la radioactivité totale après l'administration par voie orale de 0,1 mg/kg de poids corporel a été de $14,4 \pm 2,4$ heures. Le rapport entre l'élimination rénale et l'élimination fécale a été de 6,7 après une dose orale de 101 mcg de diénogest/volontaire (5,4 après une dose intraveineuse d'environ 80 mcg de diénogest/volontaire et 3,2 après une dose orale de 0,1 mg/kg de poids corporel).

Populations particulières

Race

On n'a pas observé de différences cliniquement significatives entre des Blanches et des Japonaises pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études de toxicité à dose unique ont été menées chez plusieurs espèces, dont la souris, le lapin, le rat et le chien. Toutes les études ont montré que la toxicité du diénogest était très faible après une seule dose administrée par voie orale ou parentérale. Des doses de 1000 à 4000 mg/kg n'ont pas été létales, sauf chez les lapins mâles, chez lesquels la dose non létale a été légèrement inférieure à 1000 mg/kg. Les signes de toxicité observés après l'administration de fortes doses ont été dépression centrale chez la souris, anorexie, perte de poids et convulsions chez le lapin et augmentation passagère de la transaminase glutamique pyruvique (GPT) chez le chien, sans constatations histopathologiques; aucun signe de toxicité n'a été observé chez le rat.

Toxicité chronique

Des études de toxicité à doses répétées ont été menées. Leur durée a été d'au plus 13 semaines chez la souris, de 12 mois chez le rat, de six mois chez le chien et d'au plus 12 mois chez le singe.

En général, au cours de toutes les études, on a surtout observé les effets pharmacologiques ou une exagération des effets pharmacologiques associés à l'administration répétée de fortes doses d'un composé progestatif à des animaux de laboratoire.

Chez la souris, l'administration par voie orale de jusqu'à 125 mg/kg/jour de diénogest pendant 13 semaines a été bien tolérée. Les principaux changements observés ont été d'origine pharmacologique (réduction du poids de l'utérus et du col de l'utérus à des doses de 25 mg/kg/jour et plus et augmentation du poids des ovaires et des vésicules séminales à des doses de 125 mg/kg/jour). À la plus forte dose (125 mg/kg/jour), une augmentation du poids absolu et relatif du foie a été observée chez les souris mâles et femelles et été accompagnée, chez les mâles, d'une hypertrophie des hépatocytes périacineux. Chez les souris femelles, les principales autres observations faites à la dose de 60 mg/kg ont été une réduction de la prise de poids et de l'hématopoïèse. Chez la souris, la toxicocinétique a été étudiée d'abord au cours d'une étude distincte de cinq jours, puis dans le cadre de l'étude de 13 semaines après l'administration de la dose de 60 mg/kg et, plus tard, au cours de l'étude du pouvoir carcinogène. Dans cette espèce, l'ASC_(0-24 h) a été étudiée après l'administration d'une dose de jusqu'à 18 fois supérieure à celle administrée chez l'humain.

Des études de trois, six et douze mois ont été menées sur des rates pour déterminer la toxicité générale de doses multiples. Au cours de ces études, le diénogest a été bien toléré et n'a pas été léthal quand il avait été administré par voie orale une fois par jour pendant trois mois à raison de 30 mg/kg tout au plus, ou pendant six et douze mois à raison de 10 mg/kg/jour tout au plus. La DSENO (dose sans effet nocif observé) a été de 3,0 mg/kg/jour au cours de l'étude de trois mois et de 1,0 mg/kg/jour au cours de l'étude de 12 mois. Le poids des animaux n'a pas été modifié au cours de l'étude de trois mois par des doses d'au plus 30 mg/kg/jour, mais, au cours de

l'étude de 12 mois, il a été de 9 et 12 % supérieur à celui des animaux témoins après l'administration par voie orale de 0,1 et 1,0 mg/kg/jour, respectivement. Les changements observés par rapport aux animaux témoins au cours de toutes les études sur les rates ont surtout été d'origine pharmacologique, ayant été comme suit : diœstrus persistant (30 mg/kg/jour), taux moyen de cholestérol total sérique plus faible (≥ 3 mg/kg), taux moyen d'alanine et/ou d'aspartate aminotransférase plus faible (≥ 10 mg/kg/jour), légère hausse des taux sériques de triglycérides et d'acides gras non estérifiés ($\geq 0,1$ mg/kg/jour), altérations des paramètres de la coagulation (augmentation du nombre de plaquettes, augmentation du taux de fibrinogène ou allongement du temps de prothrombine après l'administration de doses ≥ 10 mg/kg), augmentation du poids absolu et relatif du foie ($\geq 1,0$ mg/kg/jour) et altérations microscopiques des organes cibles (ovaires, utérus et vagin) à la plupart des doses de 1,0 mg/kg/jour et plus. Au cours de certaines des études, de légères baisses des paramètres érythrocytaires (en général numération érythrocytaire, taux d'hémoglobine et hématocrite) par rapport aux animaux témoins ont aussi été observées. Des altérations hépatiques microscopiques, dont foyers basophiles d'altération cellulaire, dépôts graisseux périportaux et hépatocytes vacuolisés, ont été observées après l'administration par voie orale de 10 mg/kg/jour pendant 12 mois. Les altérations hépatiques observées uniquement au cours de cette étude de toxicité chronique sont très probablement le reflet de la survenue précoce des changements en rapport avec l'âge chez les rates. Des constatations semblables ont été faites après l'administration de fortes doses de progestatifs au cours d'études de toxicité chronique menées sur des rongeurs. Les études de toxicocinétique ont montré qu'en multiples de l'ASC_(0-24 h), des doses de diénogest de jusqu'à 29 fois celles administrées chez l'humain ont été atteintes au cours de l'étude de trois mois chez des rates et de 12 fois celles administrées chez l'humain ont été atteintes au cours de l'étude clé d'un an.

Au cours d'une étude de soutien non conforme aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL), le diénogest ou le lévonorgestrel a été administré à des lapins dans leur ration alimentaire quotidienne pendant 19 à 20 mois à des concentrations équivalant à 0,14 ou 0,70 mg/jour. Il n'y a pas eu de toxicité organique intrinsèque après l'administration par voie alimentaire de diénogest ou de lévonorgestrel. En général, les changements observés ont été limités aux effets pharmacologiques ou à une exagération des effets pharmacologiques des progestatifs.

Le diénogest a été administré par voie orale à des beagles femelles au cours de trois études. Au cours de la première étude de soutien, le diénogest, sous forme de poudre dans des capsules de gélatine, a été administré une fois par jour pendant un mois à des doses de 0,1 à 10 mg/kg/jour. Au cours de la deuxième étude, le diénogest, sous forme de suspension liquide dans des capsules de gélatine, a été administré une fois par jour pendant trois mois à des doses de 0,3 à 3,0 mg/kg/jour. Au cours d'une seconde étude de soutien, le diénogest, sous forme de comprimés enrobés, a été administré une fois par jour pendant six mois à des doses de 0,01 à 1 mg/kg/jour. En général, le diénogest a été bien toléré et n'a pas été léthal. Les changements pharmacologiques observés chez les chiennes ont notamment été légère prise de poids, augmentation du volume des glandes mammaires accompagnée, selon l'examen microscopique, d'une hyperplasie lobulaire et changements histopathologiques des ovaires, du vagin, de l'hypophyse et de l'utérus. Les changements clinicopathologiques ont notamment été des paramètres érythrocytaires (numération érythrocytaire, taux d'hémoglobine et hématocrite) inférieurs à ceux observés chez les témoins, et parfois accompagnés d'altérations des paramètres lipidiques et/ou de la coagulation. Il y a eu une augmentation légère et liée à la dose de la

rétenction de bromesulfonephtaléine (BSP) chez les femelles qui avaient reçu la dose moyenne ou élevée de diénogest. Cette augmentation a été marquée chez un animal au cours du second test de la BSP effectué pendant l'étude, mais il n'y a pas eu de corrélat morphologique dans le foie de cet animal.

Le diénogest a été administré par voie orale à des macaques de Buffon femelles une fois par jour pendant 13 semaines à des doses de 0,4, 2,0 et 10,0 mg/kg. Toutes les doses ont provoqué un arrêt des menstruations. Aucune des doses évaluées n'a produit d'intolérance ni de toxicité organique. L'ASC_(0-24 h) produite par la plus forte dose (10 mg/kg) au cours de cette étude conforme aux BPL a été d'environ 118 fois l'exposition systémique chez des femmes ayant reçu de multiples doses de 2 mg de diénogest.

Au cours d'études sur l'administration de doses multiples à des singes rhésus femelles, le diénogest a été administré par voie orale (intra-gastrique) à des doses de 0,1, 1 et 10 mg/kg/jour pendant trois ou douze mois. Une autre dose, soit de 0,3 mg/kg/jour, a aussi été évaluée au cours de l'étude de douze mois. Il n'y a pas eu d'effets liés au composé sur la mortalité, le poids, la consommation d'aliments, l'ECG ni les paramètres ophtalmologiques ou de l'examen des urines au cours des deux études. La DSENO a été de 1 mg/kg/jour. Des effets pharmacologiques tels que l'arrêt des menstruations (à toutes les doses et réversible selon l'étude de trois mois), la modification des paramètres biochimiques sériques (taux de phosphatase alcaline inférieurs à ceux des témoins après l'administration de 10 mg/kg/jour), l'altération des paramètres de la coagulation (tels qu'augmentation de l'activité du fibrinogène et du plasminogène, mais sans effets sur le temps de coagulation ni la thromboélastographie), ainsi que l'épaississement de l'endomètre et l'hypertrophie de l'utérus, ont été observés au cours de chacune des études. De plus, outre la multiplication par deux de la GPT chez une guenon ayant reçu la plus forte dose et seulement à la quatrième semaine (par rapport à la moyenne chez les témoins) de l'étude de trois mois, il n'y a pas eu de signes de toxicité hépatique au cours des trois études sur le singe. La plus forte dose (10 mg/kg) administrée au cours de l'étude clé d'un an sur le singe a produit une exposition au diénogest équivalant à 75 fois celle chez l'humain.

Pouvoir carcinogène

Une légère hausse de l'incidence des lymphomes malins et des adénomes hypophysaires a été observée chez les souris mâles au cours d'une étude du pouvoir carcinogène d'une durée de deux ans. Chez des souris femelles, il y a eu une hausse de l'incidence des polypes du stroma utérin à la plus forte dose évaluée. Ces constatations sont considérées comme étant liées à la faible activité œstrogénique partielle du diénogest chez les rongeurs. Au cours d'une des deux études du pouvoir carcinogène chez le rat, il y a eu une augmentation de l'incidence des adénomes hypophysaires et des tumeurs fibroépithéliales dans les glandes mammaires des mâles. L'incidence des tumeurs chez les femelles est demeurée la même au cours des deux études. Ces observations ne semblent pas indiquer qu'il y ait des risques particuliers chez l'humain outre ceux qui sont en général associés à l'utilisation de progestatifs.

Des études *in vitro* ont montré que les progestatifs, dont le diénogest, produisaient des effets variables et liés à la dose sur la prolifération de lignées cellulaires du cancer primitif du sein chez l'humain (HCC1500 et MCF-7). Ces effets semblent différer de ceux de la progestérone. On n'a pas montré que le diénogest seul stimulait la prolifération cellulaire dans des lignées

cellulaires mammaires normales (MCF10A), mais il a eu un léger effet stimulant sur les cellules de cancer du sein à récepteurs d'œstrogènes positifs (HCC1500). Les observations *in vitro* ne peuvent être appliquées à des situations *in vivo* ou cliniques, mais le diénogest est un nouveau progestatif dont le profil pharmacologique se distingue de celui de la progestérone et des autres progestatifs (23-25).

Toxicologie de la reproduction

Selon des études de toxicité pour la reproduction, le diénogest n'a pas de pouvoir tératogène jusqu'aux doses embryolétales. L'inhibition de l'implantation chez le rat pourrait être due à un effet œstrogénique et à l'altération du transport des ovules dans les trompes. Les pertes post-implantatoires sont une indication de plus de la perturbation du milieu endocrinien. La fécondité de la progéniture femelle a été altérée par l'administration de fortes doses de diénogest vers la fin de la gestation et pendant la lactation. Globalement, les résultats des études de toxicité pour la reproduction montrent que le diénogest n'est pas différent des autres progestatifs (26).

Mutagenèse

Deux tests de mutation inverse sur des bactéries (test de Ames) ont été effectués. Au cours des deux tests, le diénogest a donné des résultats négatifs jusqu'à la dose de 5 mg par plaque. De plus, à des concentrations allant jusqu'à la dose cytotoxique de 500 mcg/mL (avec et sans activation métabolique), le diénogest n'a pas produit de mutations dans le locus TK de cellules L5178Y de lymphomes de souris.

En outre, le diénogest n'a pas provoqué d'aberrations chromosomiques dans une culture de cellules pulmonaires de hamster chinois, jusqu'à des doses cytotoxiques de 110 mcg/mL (sans activation métabolique) et de 220 mcg/mL (avec activation métabolique). Le diénogest a donné des résultats négatifs dans un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains.

Administrées par voie orale, des doses de jusqu'à 2 g/kg n'ont pas fait augmenter le nombre d'érythrocytes polychromatiques micronucléés dans la moelle osseuse de souris femelles par rapport à des animaux témoins au cours de deux études.

Dans un modèle *in vivo* d'initiation-promotion de tumeurs hépatiques chez le rat, le diénogest n'a pas provoqué la formation de foyers préneoplasiques à enzymes altérées jusqu'à une dose de 140 mg/kg administrée pendant cinq jours consécutifs après un traitement de 11 semaines par Clophen A50. Au cours du même test, la recherche de diéthylnitrosamine a donné des résultats nettement positifs.

Le diénogest n'a pas provoqué d'aberrations chromosomiques dans des cellules médullaires de babouins femelles en gestation ni dans les lymphocytes de leurs petits à une dose de jusqu'à 1,6 mg (27, 28).

Chez la souris, l'injection intrapéritonéale de 100 mg/kg de diénogest a légèrement inhibé l'incorporation de thymidine radiomarkée dans l'ADN du rein et l'a inhibé un peu plus dans l'ADN du foie. La différence n'était toutefois pas significative à la limite de signification précisée de 1 %.

Schöneich et ses collaborateurs (29) ont brièvement décrit d'autres tests négatifs, dont le test de réparation de type Rec avec *Proteus mirabilis*, un autre test de Ames, un test à médiation par

l'hôte avec *Salmonella typhimurium* chez le rat, les tests cytogénétiques sur cellules de tumeur d'ascite ou cellules médullaires chez la souris et le test de létalité dominante sur des souris des deux sexes. Le diénogest n'a pas exercé de pouvoir mutagène au cours d'aucun des tests effectués (ce qui dépasse les normes des lignes directrices internationales).

Un test *in vitro* de synthèse non programmée de l'ADN a aussi été mené sur des hépatocytes primaires de rates. Au cours de deux séries d'expériences indépendantes, des hépatocytes fraîchement isolés ont été exposés au diénogest pendant 18 heures en présence de méthyl-³H-thymidine. La captation de la radioactivité a été déterminée par autoradiographie. Dans la première série d'expériences, il y a eu une augmentation significative du nombre net de grains avec le 2-acétylamino-fluorène et 10 ou 15 mcg/mL d'actétate de chlormadinone, mais aussi avec les concentrations de diénogest évaluées d'entre 1,72 et 220 mcg/mL. Au cours de la seconde série d'expériences, le 2-acétylamino-fluorène a été positif, mais à un degré beaucoup moindre, et le diénogest n'a été positif qu'à la plus forte concentration, soit 220 mcg/mL, laquelle a été légèrement cytotoxique. Le diénogest a eu un faible pouvoir génotoxique seulement au cours de ce test de synthèse non programmée de l'ADN chez la rate. Au cours d'un second test de synthèse non programmée de l'ADN sur des hépatocytes de rats mâles, le diénogest n'a pas induit la synthèse non programmée de l'ADN jusqu'à une dose cytotoxique de 250 mcg/mL dans les deux séries d'expériences indépendantes.

Pour soutenir l'évaluation des résultats des tests de synthèse non programmée de l'ADN ci-dessus sur des hépatocytes de rates, on a effectué un test de synthèse non programmée de l'ADN *in vivo/in vitro* chez des rates. Le diénogest a été administré par voie orale aux doses extrêmement élevées de 2000 mg/kg et 200 mg/kg. Les animaux ont été anesthésiés et sacrifiés par perfusion d'enzymes dans le foie deux et seize heures après l'administration du diénogest. Les hépatocytes primaires ont été mis en culture et exposés à la méthyl-³H-thymidine pendant quatre heures. La dose maximale de 2000 mg/kg de poids corporel correspond à 60 000 fois la dose quotidienne de diénogest administrée chez l'humain. On a jugé que le diénogest était inefficace pour induire des lésions de l'ADN, ce qui a entraîné une augmentation de la synthèse réparatrice au cours de ce test de synthèse non programmée de l'ADN *in vivo/in vitro*.

On a déterminé si le diénogest pouvait provoquer la formation d'adduits à l'ADN dans des coupes de foie humain après une incubation *in vitro* de six heures. Après incubation avec du diénogest ou de la spironolactone, les taux d'adduits à l'ADN étaient inférieurs à la limite de quantification ou se situaient à la limite de quantification. On n'a pas observé d'adduits à l'ADN dans aucun des foies de femmes après incubation avec des concentrations de diénogest de jusqu'à 5000 ng/mL. Dans deux foies d'hommes sur trois, aucun adduit à l'ADN n'a été retrouvé et dans l'autre, le taux d'adduits à l'ADN a été très faible (3,94/10⁹ nucléotides), soit à la limite de quantification, après incubation avec une concentration très élevée de diénogest (5000 ng/mL). On a conclu que le diénogest ne produisait pas des taux significatifs d'adduits à l'ADN dans des coupes de foie humain.

RÉFÉRENCES

1. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan TA. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *Jama*. 1998;280(6):533-8.
2. McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception*. 1994;50(6 Suppl 1):S1-195.
3. Back DJ, Orme ML. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet*. 1990;18(6):472-84.
4. Kuhnz W, Blode H, Zimmermann H. Pharmacokinetics of exogenous natural and synthetic estrogens and antiestrogens. In: Oettel M, Schillinger E, editors. *Handbook of Experimental Pharmacology, Vol 135/II Estrogens and Antiestrogens II, Pharmacology and Clinical Application of Estrogens and Antiestrogens*. Berlin: Springer- Verlag; 1999. p. 261-322.
5. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs*. 2002;16(4):263-72.
6. Milinkovic A, Martinez E. Nevirapine in the treatment of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004;2(3):367-73.
7. Winston A, Boffito M. The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(1):1-5.
8. Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception*. 2005;71(6):402-8.
9. Schindler AE, Christensen B, Henkel A, Oettel M, Moore C. High-dose pilot study with the novel progestogen dienogest in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(1):9-17.
10. Kuhl H. Metabolic Effects of the Estrogens and Progestins. *Gynakologe*. 1997;30:357-69.
11. Okada H, Nakajima T, Yoshimura T, Yasuda K, Kanzaki H. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Hum Reprod*. 2001;7(4):341-7.
12. Oettel M, Breitbarth W, Elger W, Graser T, Hubler D, Kaufmann G, et al. The Pharmacological profile of dienogest. *EU J Contraception and Reprod Health Care*. 1998;3:1-12.
13. Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, Oikawa T. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol*. 1999;386(1):33-40.
14. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151(2):193-8.
15. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2011.
16. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*. 2010;25(3):633-41.
17. Rohmel J, Gerlinger C, Benda N, Lauter J. On Testing Simultaneously Non-inferiority in Two Multiple Primary Endpoints and Superiority in at Least One of Them. *Biometrical Journal*. 2006;48(6):916-33.
18. Li F. Dienogest inhibits BrdU uptake with G0/G1 arrest in cultured endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*. 2008;89(Suppl 3):1344-7.

19. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, Shibutani Y, Aoki D, Udagawa Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(2):216-26.
20. Katsuki Y, Sasagawa S, Takano Y, Shibutani Y, Aoki D, Udagawa Y, et al. Animal studies on the endocrinological profile of dienogest, a novel synthetic steroid. *Drugs Exp Clin Res.* 1997;23(2):45-62.
21. Oettel MK, G. Schröder, J. Präklinik und Klinik des Gestagens Dienogest (Preclinical and clinical properties of the progestin Dienogest). *Gynäko-Endokrinologie.* 1993;2:17-33.
22. Klinger G, Piater T, Jager R, Kuntzel B, Schon R, Hobe G. Non-protein bound dienogest in serum and salivary dienogest in women taking the oral contraceptives Certostat and Valette. *Pharmazie.* 2001;56(4):325-8.
23. Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PL, et al. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(4):1157-66.
24. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. The effect of progesterone and synthetic progestins on serum- and estradiol- stimulated proliferation of human breast cancer cells. *Horm Metab Res.* 2003;35(2):76-80.
25. Kramer EA, Seeger H, Kramer B, Wallwiener D, Mueck AO. The effect of progesterone, testosterone and synthetic progestogens on growth factor- and estradiol-treated human cancerous and benign breast cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;129(1):77-83.
26. Lehmann MP, B. Poggel, HA. et al. Experimental toxicity studies with contraceptive steroids and their relevance for human risk estimation. In: Dayan AD, Paine AJ, eds *Advances in Applied Toxicology* London, New York, Philadelphia: Taylor & Francis. 1989:51-79.
27. Jemilev ZA, Komor A, Strecke J, Oettel M, Schubert K. [Chromosomal analysis of baboons and their mothers, following application to mothers of potentially post-ovulation fertility-inhibiting steroids (author's transl)]. *Zentralbl Gynakol.* 1981;103(20):1215-9.
28. Strecke JK, A. Jemilew, Z. et al. Chromosomenanalytische Untersuchungen an weiblichen Pavianen nach Behandlung mit STS 557 und Levonorgestrel. (Chromosome analysis on female baboons after treatment with STS 557 or Levonorgestrel). *Zentralblatt Gynäkologie.* 1985;107:304-07.
29. Schoneich J, Becker K, Braun R. Investigations on the mutagenic activity of STS 557. *Exp Clin Endocrinol.* 1983;81(2):210-6.
30. Monographie de produit de ^{Pt}VISANNE[®], comprimé à 2 mg, numéro de contrôle de la présentation : 182613, Bayer Inc. 16 février 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LA CONSOMMATRICE

^{Pr}Bio-DIENOGEST
comprimés de diénogest

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Bio-DIENOGEST et est destiné aux consommatrices. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur Bio-DIENOGEST. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre professionnel de la santé.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament

Bio-DIENOGEST est un médicament contre les symptômes douloureux causés par l'endométriose chez les femmes qui ont commencé à avoir des règles.

Effets du médicament

Bio-DIENOGEST aide à réduire les douleurs pelviennes associées à l'endométriose (inflammation chronique causée par la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus).

Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser le médicament

Vous ne devez pas prendre Bio-DIENOGEST si :

- vous êtes enceinte
- vous allaitez
- vous présentez un trouble médical lié à la présence d'un caillot de sang (trouble thromboembolique), par exemple dans un vaisseau d'une jambe (thrombose veineuse profonde) ou dans les poumons (embolie pulmonaire)
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie des artères, dont une maladie cardiovasculaire, telle que crise cardiaque, accident vasculaire cérébral ou maladie du cœur causant une réduction du débit sanguin (angine de poitrine)
- vous souffrez d'un diabète avec atteinte des vaisseaux sanguins
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'une grave maladie du foie (et les paramètres de la fonction hépatique ne se sont pas normalisés). Les symptômes de maladie du foie peuvent comprendre jaunissement de la peau et/ou démangeaisons sur tout le corps.
- vous présentez ou avez déjà présenté une tumeur du foie bénigne ou maligne
- vous avez déjà présenté une tumeur maligne telle qu'un cancer du sein ou des organes reproducteurs

- vous présentez des saignements vaginaux inexplicables
- vous subissez une perte de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux
- vous souffrez de migraines
- vous êtes allergique au diénogest ou à l'un des autres ingrédients de Bio-DIENOGEST (voir **Ingrédient médicamenteux** et **Ingrédients non médicamenteux**).

Si un des troubles ci-dessous survient pendant le traitement par Bio-DIENOGEST, cessez sur-le-champ de prendre le médicament et consultez votre professionnel de la santé.

Ingrédient médicamenteux

Diénogest

Ingrédients non médicamenteux

Cellulose microcristalline, croscopovidone, fécule de pomme de terre, lactose monohydraté, povidone, stéarate de magnésium et talc

Forme posologique

Bio-DIENOGEST (diénogest) est présenté en plaquettes alvéolées en PVDC de couleur ambre contenant 28's (2 x 14's) comprimés chacune. Un comprimé blanc à blanc cassé, rond et biconvexe porte les inscriptions « SG » et « 11 » d'un côté et est uni de l'autre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Diénogest peut réduire la densité minérale osseuse (DMO) chez les adolescentes (12 à < 18 ans). Cet effet pourrait ne pas être entièrement réversible après l'arrêt du traitement.

Les effets sur la DMO pourraient être d'autant plus grands que la durée d'utilisation est longue. On ignore si l'utilisation de Bio-DIENOGEST pendant l'adolescence entraîne une baisse du pic de masse osseuse et un accroissement du risque d'ostéoporose (fragilité des os).

On doit réévaluer régulièrement les risques et les avantages de ce traitement chez les adolescentes.

Avant de commencer à prendre Bio-DIENOGEST, vous devez être certaine de ne pas être enceinte et cesser d'utiliser tout contraceptif hormonal tel que la pilule, le timbre, le système intra-utérin, les injections et l'anneau.

Pendant que vous prenez Bio-DIENOGEST, vous devez utiliser une méthode contraceptive non hormonale telle que les condoms ou le diaphragme. N'UTILISEZ PAS de contraceptif hormonal quel qu'il soit.

Bio-DIENOGEST n'est pas un contraceptif. Il ne vous empêchera pas de tomber enceinte.

Bio-DIENOGEST ne doit pas être utilisé chez les femmes qui n'ont pas commencé à avoir des règles.

La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins. La cigarette peut aussi augmenter le risque d'effets indésirables sur la densité osseuse. Vous ne devriez pas fumer pendant que vous prenez Bio-DIENOGEST.

AVANT de prendre Bio-DIENOGEST, adressez-vous à votre professionnel de la santé dans les cas ci-dessous.

- Vous présentez un trouble médical lié à la présence d'un caillot de sang (trouble thromboembolique) ou un membre de votre famille immédiate a eu un caillot de sang relativement tôt dans sa vie.
- Un de vos proches parents a eu un cancer du sein.
- Vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression.
- Vous souffrez d'hypertension non maîtrisée.
- Vous avez des antécédents de maladie du foie, dont les symptômes peuvent comprendre jaunissement de la peau ou des yeux et/ou démangeaisons sur tout le corps. Si vous avez déjà présenté de tels symptômes pendant une grossesse, dites-le à votre professionnel de la santé.
- Vous souffrez de diabète ou avez temporairement souffert de diabète au cours d'une grossesse.
- Vous avez déjà présenté un chloasma (taches brun-doré sur la peau, surtout dans le visage).
- Vous présentez une intolérance au lactose.

Les comprimés Bio-DIENOGEST contiennent du lactose.

Risques liés à la prise de Bio-DIENOGEST

1. Troubles circulatoires (dont caillots de sang dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)

Selon certaines études, le risque de caillots de sang serait légèrement plus élevé chez les femmes qui prennent un médicament ne contenant qu'un progestatif,

mais les résultats de ces études sont incertains. Parlez à votre professionnel de la santé des facteurs de risque de caillot de sang.

Téléphonez sans tarder à votre professionnel de la santé si un des signes et symptômes suivants d'effets indésirables graves associés aux caillots de sang survient :

- douleur vive à la poitrine, crachats de sang ou essoufflement soudain
- douleur et/ou enflure d'un mollet
- douleur thoracique constrictive ou sensation d'oppression
- mal de tête ou vomissements graves soudains, intenses ou qui s'aggravent, étourdissements ou évanouissement, troubles de la vue ou de la parole ou faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe
- perte partielle ou totale soudaine de la vue.

2. Cancer du sein

Les plus importants facteurs de risque de cancer du sein sont le vieillissement et les antécédents familiaux marqués de cancer du sein (mère ou sœur). Les autres facteurs de risque établis comprennent l'apparition des règles avant 12 ans, le fait de n'avoir pas eu d'enfant, une première grossesse à terme après 30 ans, le fait de n'avoir jamais allaité et la consommation quotidienne d'alcool.

Selon certaines études, le risque de cancer du sein ne semble pas être accru par la prise de médicaments ne contenant qu'un progestatif, comme Bio-DIENOGEST. Des études plus poussées devront toutefois être menées pour confirmer que le risque n'est pas accru. Vous devez en outre parler avec votre professionnel de la santé de l'auto-examen des seins et lui dire si vous trouvez une bosse dans un sein. Un examen annuel des seins par un professionnel de la santé est recommandé chez toutes les femmes.

3. Diabète

Une surveillance étroite de la glycémie est nécessaire chez les patientes diabétiques qui prennent Bio-DIENOGEST.

4. Grossesse ectopique

Si vous tombez enceinte pendant le traitement par Bio-DIENOGEST, le risque de grossesse ectopique (développement de l'embryon hors de l'utérus) est légèrement accru. Si vous avez déjà eu une grossesse ectopique ou si la fonction de vos trompes de Fallope est altérée, vous devez le dire à votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre Bio-DIENOGEST.

5. Tumeurs du foie

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie et, encore plus rarement, des tumeurs malignes du foie ont été signalées chez des femmes prenant des hormones. Communiquez avec votre professionnel de

la santé en cas de mal d'estomac particulièrement grave.

6. Changements de la densité minérale osseuse
Comme l'utilisation prolongée de Bio-DIENOGEST peut réduire la densité minérale osseuse chez les adolescentes (12 à < 18 ans), votre professionnel de la santé pèsera avec soin les avantages de l'utilisation de Bio-DIENOGEST et les autres risques possibles de perte osseuse. Il pourrait décider de surveiller votre densité minérale osseuse.

Si vous utilisez Bio-DIENOGEST, la pratique régulière d'exercices de port de poids et une saine alimentation, assurant un apport suffisant en calcium (p. ex. produits laitiers) et en vitamine D (p. ex. poisson gras, comme le saumon), contribueront à garder vos os en santé.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Certains médicaments peuvent avoir une interaction avec Bio-DIENOGEST. Dites à votre professionnel de la santé quels autres médicaments vous prenez.

Les médicaments et substances qui peuvent avoir une interaction avec Bio-DIENOGEST sont notamment :

- les antifongiques (p. ex. kétoconazole, itraconazole, fluconazole et voriconazole)
- les antibiotiques (p. ex. érythromycine, clarithromycine et rifampicine)
- les anticonvulsivants (p. ex. phénytoïne, primidone et carbamazépine)
- les antiacides (p. ex. cimétidine et ranitidine)
- les antihypertenseurs (p. ex. diltiazem et vérapamil)
- les médicaments utilisés pour le traitement des infections par le VIH ou le virus de l'hépatite C (p. ex. ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir et bocéprévir).

Les produits à base d'herbes médicinales ou aliments qui peuvent avoir une interaction avec Bio-DIENOGEST sont notamment :

- le millepertuis commun
- le jus de pamplemousse.

Voir aussi **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT** : Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser, et **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle

Vous devez prendre un comprimé par jour, de

préférence toujours à la même heure, avec un peu de liquide. Bio-DIENOGEST peut être pris avec ou sans nourriture.

Surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Bio-DIENOGEST, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Bio-DIENOGEST est moins efficace si vous oubliez de prendre un comprimé ou si vous vomissez ou avez la diarrhée. Si vous oubliez de prendre un comprimé ou plus, ou si vous vomissez ou avez la diarrhée de trois à quatre heures après avoir pris un comprimé, prenez un comprimé dès que possible, puis prenez le suivant à l'heure habituelle le lendemain. Ne prenez pas plus d'un comprimé par jour.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, Bio-DIENOGEST peut avoir des effets secondaires. Ils sont plus courants au cours des premiers mois du traitement et disparaissent ou s'atténuent en général avec le temps. Il se peut aussi que vos saignements menstruels changent, par exemple que vous présentiez de légères pertes de sang ou des saignements irréguliers ou que vous cessiez d'avoir des règles. Si vos règles sont plus abondantes ou durent plus longtemps, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Courants (peuvent survenir chez jusqu'à une utilisatrice sur dix)

- prise de poids
- humeur dépressive, trouble du sommeil, nervosité ou perte d'intérêt pour la sexualité
- mal de tête ou migraine
- nausées ou douleur abdominale
- acné ou chute des cheveux
- gêne mammaire
- kyste de l'ovaire
- saignements utérins/vaginaux, dont légères pertes de sang
- faiblesse généralisée
- irritabilité

Peu courants (peuvent survenir chez jusqu'à une utilisatrice sur cent)

- augmentation de l'appétit
- anxiété, dépression, changement d'humeur ou sautes d'humeur

RENSEIGNEMENTS IMPORTANT

- trouble de la faculté d'attention
- sécheresse des yeux
- tintements d'oreille
- palpitations
- diarrhée, constipation, gêne abdominale, gaz, vomissements, inflammation de l'estomac et des intestins
- sécheresse de la peau, démangeaisons intenses sur tout le corps, ongles cassants, dermatite, sensibilité à la lumière ou troubles de la pigmentation cutanée
- douleur dans les os, douleur dorsale, spasmes musculaires, douleurs et/ou sensation de lourdeur dans les bras et les mains ou les jambes et les pieds
- infection des voies urinaires
- infection vaginale à levures, sécheresse des parties génitales, écoulement vaginal, douleur pelvienne, bouffées de chaleur ou une ou plusieurs bosses dans les seins
- enflure causée par une rétention d'eau.

Si un de ces effets secondaires s'aggrave ou si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans le présent dépliant, veuillez en informer votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

	Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et faites-vous traiter d'urgence
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Douleur abdominale ou nausées		✓	
	Saignement vaginal inattendu		✓	
Peut	Humeur triste persistante		✓	
	Bosse dans un sein		✓	
	Vomissements		✓	
Rare	Douleur ou enflure de la jambe			✓
	Enflure inhabituelle des membres			✓

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement

par Bio-DIENOGEST, communiquez avec votre professionnel de la santé.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Bio-DIENOGEST doit être conservé dans son emballage d'origine, entre 15°C et 30°C.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir plus sur Bio-DIENOGEST :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

Lisez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en contactant Biomed Pharma : info@biomed-pharma.ca ou +1 (888) 731-6703.

Le présent feuillet a été rédigé par Biomed Pharma

Dernière révision : Le 02 avril 2026