

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SAWIS 2 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Diénogest..... 2 mg
Pour un comprimé

Excipient(s) à effet notoire : chaque comprimé contient 62,80 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Comprimé blanc à blanc cassé de diamètre 7 mm, rond, plat, à bords biseautés, gravé « G93 » sur une face et « RG » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'endométriose.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie de SAWIS est de 1 comprimé par jour, sans interruption, à prendre de préférence à heure fixe chaque jour, avec une boisson si nécessaire. Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Les comprimés doivent être pris en continu, indépendamment des saignements vaginaux. Lorsqu'une boîte est terminée, la suivante doit être entamée directement, sans interruption.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de SAWIS, au-delà de 15 mois chez des patientes présentant une endométriose.

Le traitement peut être instauré n'importe quel jour du cycle menstruel.

Tout traitement contraceptif hormonal doit être interrompu avant l'instauration du traitement par SAWIS. Si une contraception est nécessaire, des méthodes contraceptives non hormonales (par exemple, une méthode barrière) doivent être utilisées.

En cas d'oubli de comprimés

L'oubli de comprimés, les vomissements et/ou les diarrhées (survenant dans les 3 à 4 heures après la prise du comprimé) peuvent réduire l'efficacité de SAWIS. Si un ou plusieurs comprimés ont été oubliés, la patiente doit prendre un seul comprimé dès qu'elle s'en aperçoit puis poursuivre le traitement le jour suivant à l'heure habituelle. Tout comprimé non absorbé en raison de vomissements ou d'une diarrhée doit être remplacé par un autre comprimé.

Population pédiatrique

SAWIS n'est pas indiqué chez l'enfant avant la puberté.

La sécurité et l'efficacité de diénogest, comprimé de 2 mg, ont été étudiées dans un essai clinique non contrôlé pendant 12 mois chez 111 adolescentes (de 12 à < 18 ans) présentant une endométriose cliniquement suspectée ou confirmée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Population gériatrique

SAWIS n'a pas d'indication en gériatrie.

Patientes atteintes d'insuffisance hépatique

SAWIS est contre-indiqué chez les patientes ayant ou ayant eu une affection hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale

Aucune donnée n'indique qu'un ajustement posologique soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser SAWIS si une femme présente l'une des pathologies décrites ci-dessous. Cette liste est issue en partie de l'information disponible sur les autres préparations à base de progestatif seul. En cas de survenue de l'une de ces pathologies lors de l'utilisation de SAWIS interrompre immédiatement le traitement :

- Thromboembolie veineuse en cours ;
- Affection artérielle et cardiovasculaire, actuelle ou antérieure (p. ex., infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC), cardiopathie ischémique) ;
- Diabète sucré avec atteinte vasculaire ;
- Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes) ;
- Tumeurs malignes hormono-dépendantes connues ou suspectées ;
- Saignement vaginal d'origine inconnue ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

SAWIS, étant une préparation exclusivement progestative, on peut présumer que les mises en garde spéciales et précautions d'emploi des autres préparations exclusivement progestatives sont également valables lors de l'utilisation de SAWIS, bien que toutes les mises en garde et précautions suivantes ne soient pas basées sur des observations effectuées lors des études cliniques portant sur diénogest, comprimé de 2 mg.

Si l'une des affections/l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous est présent ou s'aggrave, une analyse individuelle du rapport bénéfice/risque doit être réalisée avant de commencer ou de poursuivre le traitement par SAWIS.

Saignements utérins graves

L'utilisation de SAWIS peut aggraver les saignements utérins, par exemple chez les femmes atteintes d'adénomyose utérine ou de fibromyome utérin. Les saignements, lorsqu'ils sont abondants et ininterrompus, peuvent entraîner une anémie (parfois sévère). En cas d'anémie, l'arrêt du traitement par SAWIS doit être envisagé.

Perturbations du cycle menstruel

La plupart des patientes traitées par diénogest, comprimé de 2 mg, connaissent des perturbations de leur cycle menstruel (voir rubrique 4.8).

Troubles circulatoires

Les études épidémiologiques n'ont mis en évidence que peu d'éléments corroborant une association entre les préparations exclusivement progestatives et l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde ou de thromboembolie cérébrale. Le risque d'accident cardiovasculaire et cérébral semble plutôt lié à l'âge, à l'hypertension et au tabagisme. Chez les femmes hypertendues, les préparations exclusivement progestatives peuvent augmenter légèrement le risque d'AVC.

Certaines études indiquent une légère augmentation, mais non statistiquement significative, du risque de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) associée à l'utilisation des préparations exclusivement progestatives. Les facteurs de risque généralement reconnus de la thromboembolie veineuse (TEV) sont notamment les antécédents personnels ou familiaux (TEV chez la fratrie ou chez un parent à un âge relativement précoce), l'âge, l'obésité, une

immobilisation prolongée, les interventions chirurgicales lourdes ou les traumatismes majeurs. En cas d'immobilisation prolongée, il est conseillé de suspendre l'utilisation de SAWIS (au moins quatre semaines à l'avance en cas d'opération programmée) et de ne reprendre le traitement que deux semaines après la récupération complète de la mobilité.

L'augmentation du risque thromboembolique lors du post-partum doit être prise en compte.

Le traitement doit être interrompu en cas d'apparition de symptômes ou en cas de suspicion d'un accident thrombotique artériel ou veineux.

Tumeurs

Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux, principalement des oestroprogestatifs. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt des contraceptifs oraux combinés (COC). Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices actuelles et récentes de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le risque de cancer du sein chez les utilisatrices de préparations exclusivement progestatives pourrait être d'amplitude similaire à celui associé aux COC. Cependant, dans le cas des préparations exclusivement progestatives, les données portent sur une population d'utilisatrices beaucoup plus réduite et sont donc moins concluantes que celles concernant les COC. Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. L'augmentation du risque observée peut s'expliquer par un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, par les effets biologiques de ces pilules ou par l'association des deux. Chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, les cancers du sein ont tendance à être diagnostiqués à un stade clinique moins avancé que ceux diagnostiqués chez les femmes n'ayant jamais utilisé de contraceptifs oraux.

Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et, plus rarement encore, des tumeurs hépatiques malignes ont été rapportées chez des utilisatrices de substances hormonales telles que celle contenue dans SAWIS. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. L'éventualité d'une tumeur hépatique doit être envisagée lors du diagnostic différentiel si une douleur sévère dans la partie supérieure de l'abdomen, une augmentation du volume hépatique ou des signes d'hémorragie intra-abdominale sont observés chez une utilisatrice de diénogest, comprimé de 2 mg.

Ostéoporose

Modifications de la Densité Minérale Osseuse (DMO).

L'utilisation de diénogest, comprimé de 2 mg, chez les adolescentes (de 12 à <18 ans) sur une période de traitement de 12 mois a été associée à une diminution de la Densité Minérale Osseuse (DMO) du rachis lombaire (L2-L4). La variation relative moyenne de la DMO entre la valeur de base à l'initiation du traitement et la fin du traitement était de -1,2 %, avec des variations comprises entre -6 % et 5 % (IC à 95 % : -1,70 % et -0,78 %, n = 103).

Dans un sous-groupe présentant une diminution de la DMO, une mesure répétée 6 mois après la fin du traitement a montré une tendance au rétablissement (variation moyenne par rapport à la valeur de base à l'initiation du traitement : -2,3 % à la fin du traitement et -0,6 % 6 mois après la fin du traitement avec des variations comprises entre -9 % et 6% [IC à 95 % : -1,20 % et 0,06 % (n = 60)]).

Une diminution de la DMO est particulièrement préoccupante pendant l'adolescence et au début de l'âge adulte, s'agissant d'une période critique de la croissance osseuse. On ignore si une diminution de la DMO dans cette population réduit le pic de masse osseuse et augmente le risque de fracture dans la vie future (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Chez les patientes présentant un risque accru d'ostéoporose, le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué avant d'instaurer le traitement par SAWIS, car celui-ci entraîne une diminution modérée des taux d'estrogènes endogènes (voir rubrique 5.1).

Un apport adéquat en calcium et en vitamine D, issu de l'alimentation ou de compléments alimentaires, est important pour la santé des os chez les femmes de tous âges.

Autres pathologies

Les patientes ayant des antécédents de dépression doivent être étroitement surveillées et le traitement doit être interrompu en cas de réapparition d'une dépression grave.

Le diénogest ne semble généralement pas avoir d'incidence sur la pression artérielle des femmes normotendues. Cependant, si une hypertension durable et cliniquement significative survient lors de l'utilisation de SAWIS, il est conseillé d'interrompre le traitement par SAWIS et de traiter l'hypertension.

L'arrêt du traitement par SAWIS est également requis en cas de réapparition d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit survenu initialement lors de la grossesse ou de l'utilisation antérieure de stéroïdes sexuels.

Le diénogest peut avoir un léger effet sur l'insulinorésistance périphérique et la tolérance au glucose. Les femmes diabétiques, en particulier celles ayant des antécédents de diabète gestationnel, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par SAWIS.

L'apparition occasionnelle de chloasma est possible, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes présentant une tendance au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux ultraviolets pendant la prise de SAWIS.

Le risque de grossesse extra-utérine est plus important chez les utilisatrices de préparations exclusivement progestatives que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Par conséquent, en cas d'antécédents de grossesse extra-utérine ou de dysfonctionnement des trompes, la décision d'utiliser SAWIS ne doit être prise qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

Des follicules ovariens persistants (souvent appelés « kystes ovariens fonctionnels ») peuvent apparaître pendant l'utilisation de SAWIS. Ces follicules sont le plus souvent asymptomatiques, mais certains peuvent être accompagnés de douleurs pelviennes.

Chaque comprimé de SAWIS contient 62,80 mg de lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au fructose (ex. : galactosémie) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Remarque : les résumés des caractéristiques du produit des médicaments co-administrés doivent être consultés afin d'identifier les interactions potentielles.

Effets des autres médicaments sur SAWIS

Les progestatifs, dont le diénogest, sont métabolisés principalement par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) localisé dans la muqueuse intestinale ainsi que dans le foie. Les inducteurs ou inhibiteurs du CYP3A4 peuvent donc altérer le métabolisme des progestatifs.

L'augmentation de la clairance des hormones sexuelles due à l'induction enzymatique peut réduire l'effet thérapeutique de SAWIS et entraîner des effets indésirables, comme des perturbations du profil des saignements utérins.

La réduction de la clairance des hormones sexuelles due à l'inhibition enzymatique peut augmenter l'exposition au diénogest et entraîner des effets indésirables.

Substances augmentant la clairance des hormones sexuelles (diminution de l'efficacité par induction enzymatique), par exemple : phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine et, éventuellement, oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine et produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

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

Les effets de la rifampicine, un inducteur du CYP3A4, ont été étudiés chez des femmes ménopausées saines. L'administration concomitante de rifampicine a engendré des réductions significatives des concentrations à l'état d'équilibre et de l'exposition systémique au diénogest et à l'estradiol. Les expositions systémiques au diénogest et à l'estradiol à l'état d'équilibre, telles que mesurées par l'ASC (0-24 h), ont été réduites respectivement de 83 % et 44 %.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des hormones sexuelles

Lorsqu'elles sont co-administrées avec les hormones sexuelles, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris les associations avec les inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques du progestatif. L'effet net de ces modifications peut être cliniquement significatif dans certains cas.

Substances diminuant la clairance des hormones sexuelles (inhibiteurs enzymatiques)

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

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec des inhibiteurs enzymatiques n'est pas connue.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques du diénogest.

L'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de l'ASC (0-24h) d'un facteur 2,9 à l'état d'équilibre pour le diénogest. L'administration concomitante d'érythromycine a entraîné une augmentation de l'ASC (0-24h) d'un facteur 1,6 à l'état d'équilibre pour le diénogest.

Effets de SAWIS sur les autres médicaments

Sur la base des études d'inhibition in vitro, une interaction cliniquement pertinente du diénogest avec le métabolisme cytochrome P450-dépendant des autres médicaments est improbable.

Interactions avec les aliments

L'absorption d'un repas standard à forte teneur lipidique n'a pas modifié la biodisponibilité de SAWIS.

Examens biologiques

L'utilisation de progestatifs peut influencer les résultats de certains examens biologiques, notamment les paramètres biochimiques d'évaluation de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénale ou rénale, les concentrations plasmatiques des protéines (de transport) (par exemple : la corticostéroïd-binding globulin [CBG] et les fractions lipidiques/lipoprotéiniques), les paramètres du métabolisme glucidique et les paramètres de coagulation et de fibrinolyse.

Les modifications demeurent généralement dans les limites de la normale.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du diénogest chez la femme enceinte sont limitées.

Les études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucune toxicité directe ou indirecte sur les fonctions de la reproduction (voir rubrique 5.3).

SAWIS ne doit pas être administré chez la femme enceinte car il n'est pas nécessaire de traiter l'endométriose pendant la grossesse.

Allaitement

SAWIS n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

On ne sait pas si le diénogest est excrété dans le lait maternel. Les données chez l'animal ont montré une excrétion du diénogest dans le lait maternel de la rate.

La décision d'interrompre l'allaitement ou de s'abstenir du traitement par SAWIS doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la patiente.

Fertilité

D'après les données disponibles, l'ovulation est inhibée chez la majorité des patientes pendant le traitement par SAWIS. SAWIS n'est toutefois pas un contraceptif.

Si une contraception est nécessaire, une méthode non hormonale devra être utilisée (voir rubrique 4.2).

D'après les données disponibles, le cycle menstruel revient à la normale dans les 2 mois suivant l'arrêt du traitement par diénogest, comprimé de 2 mg.

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

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

4.8. Effets indésirables

La présentation des effets indésirables est basée sur le dictionnaire MedDRA.

Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et conditions associés.

Les effets indésirables sont plus fréquents au cours des premiers mois de traitement par diénogest, comprimé de 2 mg, et s'atténuent lors de la poursuite du traitement. Des perturbations du cycle menstruel telles que des spotting, des saignements irréguliers ou des aménorrhées peuvent être observées. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des utilisatrices de diénogest, comprimé de 2 mg. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous traitement par diénogest, comprimé de 2 mg, sont les céphalées (9,0 %), les gênes mammaires (5,4 %), les humeurs dépressives (5,1 %) et l'acné (5,1 %).

En outre, La majorité des patientes traitées par diénogest, comprimé de 2 mg, connaissent des perturbations de leur cycle menstruel. Les profils de saignements ont été évalués de façon systématique en utilisant les carnets-patientes et ont été analysés sur la base de périodes de référence de 90 jours (méthode de l'OMS). Au cours des 90 premiers jours de traitement par diénogest, comprimé de 2 mg, les profils de saignements suivants ont été observés (n = 290 ; 100 %) : aménorrhée (1,7 %), saignements peu fréquents (27,2 %), saignements fréquents (13,4 %), saignements irréguliers (35,2 %), menstruations prolongées (38,3 %), menstruations normales, c'est-à-dire aucune des catégories précédentes (19,7 %). Au cours de la quatrième période de référence, les profils de saignements suivants ont été observés (n = 149 ; 100 %) : aménorrhée (28,2 %), saignements peu fréquents (24,2 %), saignements fréquents (2,7 %), saignements irréguliers (21,5 %), menstruations prolongées (4,0 %), menstruations normales, c'est-à-dire aucune des catégories précédentes (22,8 %). Les perturbations du cycle menstruel n'ont été qu'occasionnellement rapportées comme événements indésirables par les patientes (voir le tableau des effets indésirables).

Le tableau ci-dessous décrit par fréquence les effets indésirables (EI) signalés sous diénogest, comprimé de 2 mg selon la classification système-organe MedDRA. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Les fréquences indiquées sont basées sur les données groupées de quatre essais cliniques portant sur un total de 332 patientes (100 %).

Tableau 1 : Effets indésirables, essais cliniques de phase III, n = 332

Classe de système d'organes (MedDRA)	Fréquent (1/100, < 1/10)	Peu fréquent (1/1 000, < 1/100)
Affections hématologiques et du système lymphatique		anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	prise de poids	perte de poids, augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	humeur dépressive, troubles du sommeil, nervosité, perte de la libido, altération de l'humeur	anxiété, dépression, changements d'humeur
Affections du système nerveux	céphalées, migraine	déséquilibre du système nerveux autonome, troubles de l'attention
Affections oculaires		sécheresse oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe		acouphènes
Affections cardiaques		troubles non spécifiques du système circulatoire, palpitations
Affections vasculaires		hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		dyspnée
Affections gastro-intestinales	nausées, douleurs abdominales, flatulences, distension abdominale, vomissements	diarrhée, constipation, gêne abdominale, inflammation gastro-intestinale, gingivite

Classe de système d'organes (MedDRA)	Fréquent (1/100, < 1/10)	Peu fréquent (1/1 000, < 1/100)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	acné, alopécie	peau sèche, hyperhidrose, prurit, hirsutisme, onychoclasie, pellicules, dermatite, croissance anormale des poils/cheveux, réaction de photosensibilité troubles de la pigmentation
Affections musculo-squelettiques et systémiques	douleurs dorsales	douleurs osseuses, spasmes musculaires, douleurs dans les extrémités, lourdeurs dans les extrémités
Affections du rein et des voies urinaires		infection urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	gêne mammaire, kyste ovarien, bouffées de chaleur, saignements utérins/vaginaux incluant spotting	candidose vaginale, sécheresse vulvo-vaginale, pertes génitales, douleurs pelviennes, vulvo-vaginite atrophique, masse mammaire, maladie fibrokystique du sein, induration mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	troubles asthéniques, irritabilité	oedème

Diminution de la Densité Minérale Osseuse

Dans un essai clinique non contrôlé chez 111 adolescentes (de 12 à < 18 ans) traitées par diénogest, comprimé de 2 mg, une mesure de la DMO a été effectuée chez 103 d'entre elles. Environ 72 % des participantes de l'étude ont présenté une diminution de la DMO du rachis lombaire (L2-L4) après 12 mois de traitement (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Les études de toxicité aiguë réalisées avec le diénogest n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables aigus en cas d'absorption accidentelle d'un multiple de la dose thérapeutique quotidienne. Il n'existe aucun antidote spécifique. Absorbé quotidiennement à la dose de 20 à 30 mg (10 à 15 fois la dose contenue dans SAWIS) pendant 24 semaines, le diénogest a été très bien toléré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale ; Progestatifs, code ATC : G03BD08.

Mécanisme d'action

Le diénogest est un dérivé de la nortestostérone dépourvu d'activité androgénique mais exerçant plutôt une activité anti-androgénique correspondant à environ un tiers de l'activité de l'acétate de cyprotérone. Le diénogest se lie au récepteur de la progestérone présent dans l'utérus humain avec 10 % seulement 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 ne présente aucune activité androgénique, minéralocorticoïde ou glucocorticoïde significative in vivo.

Effets pharmacodynamiques

Le diénogest agit sur l'endométriase en réduisant la production endogène d'estradiol et en inhibant ainsi les effets trophiques de l'estradiol sur l'endomètre tant eutopique qu'ectopique. Administré en continu, le diénogest génère un environnement endocrinien hypo-estrogénique et hyperprogestogénique, entraînant une décidualisation initiale du tissu de l'endomètre, suivie d'une atrophie des lésions liées à l'endométriase.

Efficacité et sécurité clinique

Données sur l'efficacité

La supériorité de diénogest, comprimé de 2 mg, par rapport au placebo a été démontrée lors d'une étude réalisée sur 3 mois et portant sur 198 patientes présentant une endométriase. Les douleurs pelviennes associées à l'endométriase ont été mesurées à l'aide d'une échelle visuelle analogique (0-100 mm). Après 3 mois de traitement par diénogest, comprimé de 2 mg, une différence statistiquement significative par rapport au placebo (D = 12,3 mm ; IC à 95 % : 6,4-18,1 ; p < 0,0001) et une diminution cliniquement significative de la douleur par rapport au niveau initial (réduction moyenne = 27,4 mm ± 22,9) ont été démontrées.

Après 3 mois de traitement, une réduction de 50 % ou plus des douleurs pelviennes associées à l'endométriase, sans augmentation notable des antalgiques pris en concomitance, a été obtenue chez 37,3 % des patientes sous diénogest, comprimé de 2 mg (placebo : 19,8 %) ; une réduction de 75 % ou plus des douleurs pelviennes associées à l'endométriase, sans augmentation notable des antalgiques pris en concomitance, a été obtenue chez 18,6 % des patientes sous diénogest, comprimé de 2 mg (placebo : 7,3 %).

La phase de prolongation en ouvert de cette étude contrôlée contre placebo a mis en évidence une amélioration continue des douleurs pelviennes associées à l'endométriase sur une durée de traitement allant jusqu'à 15 mois.

Les résultats de l'étude contrôlée contre placebo ont été confirmés par ceux obtenus à l'issue d'une étude contrôlée de 6 mois contre un agoniste de la GnRH ayant porté sur 252 patientes présentant une endométriase.

Trois études, portant sur un total de 252 patientes ayant reçu une dose quotidienne de 2 mg de diénogest, ont montré une réduction substantielle des lésions liées à l'endométriase au bout de 6 mois de traitement.

Lors d'une petite étude (n = 8 par bras posologique), il a été montré qu'une dose quotidienne de 1 mg de diénogest engendrait un état anovulatoire au bout d'un mois de traitement. L'efficacité contraceptive de diénogest, comprimé de 2 mg, n'a pas été évaluée dans de plus vastes études.

Données sur la sécurité

Les taux d'estrogènes endogènes sont modérément diminués pendant le traitement par diénogest, comprimé de 2 mg.

Aucune donnée à long terme concernant la densité minérale osseuse (DMO) et les risques de fractures chez les utilisatrices de diénogest, comprimé de 2 mg, n'est disponible à ce jour. La DMO a été évaluée chez 21 patientes adultes avant le traitement et au bout de 6 mois de traitement par diénogest, comprimé de 2 mg, et aucune réduction de la DMO moyenne n'a été constatée. Chez 29 patientes traitées par l'acétate de leuproréline, une réduction moyenne de 4,04 % ± 4,84 % a été notée au bout de la même durée (D entre les groupes = 4,29 % ; IC à 95 % : 1,93-6,66 ; p < 0,0003).

Aucune modification significative des valeurs moyennes des paramètres biologiques standard (notamment les paramètres hématologiques et biochimiques sanguins, les enzymes hépatiques, les lipides et l'HbA1C) n'a été observée lors du traitement par diénogest, comprimé de 2 mg, pendant une durée allant jusqu'à 15 mois (n = 168).

Sécurité chez les adolescentes

La sécurité de diénogest, comprimé de 2 mg, en termes de DMO a été étudiée dans un essai clinique non contrôlé pendant 12 mois chez 111 adolescentes (de 12 à <18 ans) présentant une endométriase cliniquement suspectée ou confirmée. La variation relative moyenne de la DMO du rachis lombaire (L2-L4) par rapport à la valeur de base à l'initiation du traitement était de -1,2% chez les 103 patientes chez qui une mesure de la DMO a été effectuée. Dans un sous-groupe de patientes présentant une

diminution de la DMO, une mesure de suivi de la DMO a été effectuée 6 mois après l'arrêt du traitement et a montré une augmentation de la DMO jusqu'à -0,6%.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Administré par voie orale, le diénogest est absorbé rapidement et presque totalement. Les pics de concentration sérique de 47 ng/mL sont atteints 1,5 heure environ après une ingestion unique. La biodisponibilité de la substance est d'environ 91 %. Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest sont proportionnelles à la dose sur une plage de 1 à 8 mg.

Distribution

Le diénogest se lie à l'albumine sérique mais ne se lie pas à la SHBG (globuline fixant les hormones sexuelles) ou à la CBG (globuline fixant les corticostéroïdes). Le diénogest est présent sous forme de stéroïde libre à hauteur de 10 % de la concentration sérique totale et 90 % est lié de façon non spécifique à l'albumine.

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

Biotransformation

Le diénogest est complètement métabolisé par les voies de métabolisation connues des stéroïdes, avec formation de métabolites essentiellement inactifs d'un point de vue endocrinologique. D'après les études in vitro et in vivo, le CYP3A4 est la principale enzyme intervenant dans le métabolisme du diénogest. Les métabolites sont excrétés très rapidement, si bien que le diénogest est majoritairement présent sous sa forme inchangée dans le plasma.

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

Élimination

Les concentrations sériques du diénogest diminuent en deux phases. La phase d'élimination finale est caractérisée par une demi-vie d'environ 9-10 heures. Le diénogest est excrété sous forme de métabolites selon un ratio urinaire/fécal de 3:1 environ après administration orale de 0,1 mg/kg. La demi-vie d'excrétion urinaire des métabolites est de 14 heures.

Après administration orale, environ 86 % de la dose administrée est éliminée dans les 6 jours, la majeure partie étant excrétée dans les premières 24 h, principalement dans l'urine.

Conditions à l'état d'équilibre

Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest ne sont pas influencées par les taux de SHBG. Suite à une ingestion quotidienne, les concentrations sériques du diénogest augmentent d'un facteur 1,24 environ et atteignent les conditions d'équilibre au bout de 4 jours de traitement. Les caractéristiques pharmacocinétiques du diénogest suite à l'administration répétée de diénogest, comprimé de 2 mg, peuvent être anticipées sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques d'une simple dose.

Propriétés pharmacocinétiques chez les populations particulières

L'utilisation de diénogest, comprimé de 2 mg, n'a pas été spécifiquement étudiée chez les insuffisants rénaux.

L'utilisation de diénogest, comprimé de 2 mg, n'a pas été étudiée chez les insuffisants hépatiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il convient cependant de garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels peuvent favoriser la croissance de certains tissus et de certaines tumeurs hormono-dépendants.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté

Amidon de maïs pré-gélatinisé
Cellulose microcristalline
Povidone K-25
Crospovidone (type A)
Talc
Stéarate de magnésium

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les présentations de 28, 84 et 168 comprimés de SAWIS 2 mg sont conditionnées sous plaquettes (PVC/Aluminium) de couleur verte, dans boîtes en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

GEDEON RICHTER PLC.
GYÔMRÔI ÛT 19-21.
1103 BUDAPEST
HONGRIE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 301 863 6 7 : Comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) ; boîte de 28.
- 34009 550 676 1 0 : Comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) ; boîte de 84.
- 34009 550 676 2 7 : Comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) ; boîte de 168.

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

Date de première autorisation : 27 septembre 2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

27 septembre 2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I