

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diane 2 mg + 0,035 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

21 compresse rivestite

Ogni compressa rivestita contiene: 2,0 mg di ciproterone acetato e 0,035 mg di etinilestradiolo. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni (con o senza seborrea) e/o irsutismo nelle donne in età fertile.

Per il trattamento dell'acne, Diane dev'essere utilizzato esclusivamente dopo che la terapia topica od il trattamento antibiotico sistemico siano falliti.

Poiché Diane è anche un contraccettivo ormonale, non dev'essere utilizzato in associazione ad altri contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.3).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Metodo di somministrazione

Uso orale

Posologia

Avendo una composizione simile a quella dei contraccettivi orali combinati Diane inibisce l'ovulazione e pertanto previene il concepimento. Le pazienti in trattamento con Diane, pertanto, non devono utilizzare altri contraccettivi ormonali in quanto ciò esporrebbe la paziente a dosi eccessive di ormoni senza alcuna necessità ai fini di un efficace trattamento contraccettivo.

Per la stessa ragione le donne che desiderano pianificare una gravidanza non dovrebbero assumere Diane.

Diane deve essere assunto regolarmente, per ottenere l'effetto terapeutico e la protezione contraccettiva desiderata. Il regime posologico di Diane è analoga a quello della maggior parte dei contraccettivi orali combinati. Ci si deve per tanto attenere alle stesse regole per la somministrazione. I contraccettivi orali, assunti correttamente, hanno un tasso d'insuccesso di circa l'1% per anno. L'assunzione irregolare di Diane può dare luogo ad emorragie intermestruali e può compromettere l'affidabilità terapeutica e contraccettiva.

Prima di iniziare l'assunzione di Diane, è opportuno eseguire una visita medica generale e ginecologica completa (compreso la mammella e lo striscio secondo Papanicolau) e valutare attentamente l'anamnesi familiare.

Se qualche membro della famiglia è stato affetto da malattie tromboemboliche (come trombosi venosa profonda, ictus, infarto miocardico) in giovane età, sarà necessario escludere eventuali disturbi della coagulazione.

Escludere uno stato di gravidanza.

Le compresse devono essere assunte con un po' di liquido, ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, nell'ordine indicato sulla confezione.

- **Primo ciclo**

L'assunzione delle compresse della prima confezione di Diane deve iniziare il primo giorno del ciclo mestruale, cioè il primo giorno di mestruazione.

Il trattamento proseguirà con l'assunzione di 1 compressa in ognuno dei successivi 21 giorni, seguiti da un intervallo senza trattamento di 7 giorni, nel corso del quale si verificherà un'emorragia da sospensione.

- **Cicli successivi**

L'assunzione delle compresse della successiva confezione riprenderà dopo i sette giorni di intervallo, nello stesso giorno della settimana nel quale è stata iniziata la prima confezione.

- **Passaggio da un contraccettivo orale a Diane**

La prima compressa di Diane deve essere assunta il primo giorno della emorragia che si verifica dopo l'assunzione dell'ultima compressa del precedente contraccettivo orale usato dalla paziente.

- **Assunzione irregolare**

Qualora la paziente dimenticasse di prendere una compressa di Diane all'ora consueta dovrà prenderla entro le successive dodici ore. Se trascorrono più di trentasei ore dall'assunzione dell'ultima compressa, la protezione contraccettiva non è più garantita. Tralasciare la compressa dimenticata e riprendere la normale assunzione giornaliera, ma adottare ulteriori precauzioni contraccettive per il resto del ciclo, per evitare l'instaurarsi di una gravidanza che renderebbe necessaria l'immediata interruzione del trattamento.

- **Impiego post-partum e post-abortionum**

Normalmente, dopo un parto o un aborto, Diane deve essere prescritto solo dopo il completamento del primo ciclo mestruale normale.

Qualora motivi medici impongano anche un immediato ed affidabile effetto contraccettivo, il trattamento con Diane potrà essere iniziato entro il dodicesimo (ma non prima del settimo) giorno dopo il parto o non più tardi del quinto giorno dopo l'aborto.

Quando si somministrano contraccettivi orali nel periodo immediatamente successivo a un parto o un aborto, è necessario valutare l'aumento del rischio di malattia tromboembolica.

- **Assenza di emorragia da sospensione**

Qualora, in casi eccezionali, non si verifichi l'emorragia da sospensione, prima di continuare l'assunzione di Diane bisognerà escludere l'eventualità di una gravidanza in atto, che renderebbe necessaria l'immediata interruzione del trattamento.

- **Provvedimenti in caso di emorragia irregolare**

Si osservano a volte lievi emorragie (spotting) o emorragie intermestruali, in particolare durante i primi tre mesi di impiego, che cessano in genere spontaneamente. La donna può quindi continuare l'assunzione di Diane anche in caso di emorragia irregolare. Ove l'emorragia perduri o ricorra, sono consigliabili interventi diagnostici atti a escludere cause organiche e l'eventuale necessità di un raschiamento.

Ciò vale anche nel caso di lievi emorragie che si ripresentino ad intervalli irregolari in parecchi cicli consecutivi o si verifichino per la prima volta dopo un prolungato uso di Diane.

- **Disturbi gastrointestinali**

In caso di gravi disturbi gastrointestinali, l'assorbimento può essere incompleto. Se si manifestano vomito o diarrea entro tre-quattro ore dall'assunzione della compressa, l'efficacia contraccettiva potrebbe diminuire, come se fosse stata saltata una compressa, per cui continuare la normale assunzione giornaliera, ma adottare ulteriori precauzioni contraccettive per il resto del ciclo, per evitare l'instaurarsi di una gravidanza che renderebbe necessaria l'immediata interruzione del trattamento (vedere anche paragrafo 4.4 "Riduzione o perdita dell'efficacia"). Se il disturbo gastrointestinale dovesse protrarsi si dovranno prendere in considerazione altri metodi contraccettivi.

Durata d'impiego

La durata d'uso dipende dalla gravità del quadro clinico e dalla risposta al trattamento; di norma il trattamento deve essere proseguito per molti mesi.

L'acne e la seborrea solitamente rispondono in tempi più brevi rispetto all'irsutismo.

Nel caso si ripresenti una recrudescenza dei sintomi dopo settimane o mesi dalla sospensione è necessario riprendere il trattamento con Diane.

Il tempo necessario al sollievo dei sintomi è di almeno tre mesi. La necessità di proseguire il trattamento dev'essere valutata periodicamente dal medico.

In caso di ripresa del trattamento con Diane (successivamente ad un intervallo libero da pillola di 4 settimane o più), deve essere preso in considerazione un aumento del rischio di tromboembolismo venoso (TEV). Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.

Informazioni supplementari per categorie particolari di pazienti

Popolazione pediatrica

Diane è indicato solo dopo il menarca.

Popolazione geriatrica

Non pertinente. Diane non è indicato dopo la menopausa.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Diane è controindicato nelle pazienti con gravi malattie epatiche. Vedere anche paragrafo 4.3.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Diane non è stato studiato in modo specifico in pazienti con funzionalità renale compromessa.

4.3 Controindicazioni

I preparati estro-progestinici non devono essere usati in presenza di una delle condizioni sottoelencate.

- ◆ Gravidanza accertata o presunta.
- ◆ Allattamento.
- ◆ Giovani donne nelle quali i cicli mestruali non sono ancora stabilizzati.
- ◆ Precedenti personali o familiari di patologia tromboembolica venosa idiopatica (TEV), quando l'anamnesi familiare si riferisce a TEV in fratelli o genitori in età relativamente giovane.
- ◆ Processi trombotici o embolici venosi in atto.

- ◆ Processi trombotici o embolici arteriosi in atto o pregressi.
- ◆ Un alto rischio di trombosi venosa ed arteriosa (vedere 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).
- ◆ Disturbi cardiovascolari: ipertensione, patologia coronarica, valvulopatie, disturbi del ritmo che possono originare trombi.
- ◆ Anemia drepanocitica.
- ◆ Anamnesi di emicrania con sintomatologia neurologica focale.
- ◆ Diabete mellito complicato da micro o macroangiopatie.
- ◆ Patologia oftalmica di origine vascolare.
- ◆ Disturbi del metabolismo lipidico.
- ◆ Gravi disturbi della funzionalità epatica, finché gli indici di funzionalità epatica non siano tornati alla norma, ittero o intenso prurito gravidico nell’anamnesi, sindrome di Dubin-Johnson, sindrome di Rotor.
- ◆ Tumori epatici, in atto o pregressi (benigni o maligni).
- ◆ Malattie displasiche mammarie accertate con visita medica specialistica.
- ◆ Patologie maligne ormono-dipendenti, accertate o sospette, degli organi genitali o della mammella.
- ◆ Emorragia vaginale di natura non accertata.
- ◆ *Herpes gestationis* nell’anamnesi.
- ◆ Peggioramento dell’otosclerosi in corso di gravidanza.
- ◆ Ipersensibilità nei confronti di uno qualunque dei componenti di Diane.
- ◆ Uso concomitante di un altro contraccettivo ormonale (vedere paragrafo 4.1)
- ◆ Presenza od anamnesi positiva di trombosi venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- ◆ Presenza od anamnesi positiva di trombosi arteriosa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris ed attacco ischemico transitorio)
- ◆ Presenza od anamnesi positiva di accidente cerebrovascolare
- ◆ Presenza di gravi o molteplici fattori di rischio di trombosi venosa od arteriosa (vedere paragrafo 4.4), come:
 - ◆ diabete mellito con sintomi vascolari
 - ◆ ipertensione grave
 - ◆ dislipoproteinemia grave
- ◆ Predisposizione ereditaria od acquisita alla trombosi venosa od arteriosa, come resistenza alla proteina C attivata (*activated protein C*, APC), deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, iperomocisteinemia ed anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipina, anticoagulante tipo lupus)
- ◆ Meningioma o anamnesi di meningioma.

L’uso concomitante di Diane con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, medicinali contenenti glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

Qualora durante l’impiego di Diane compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni l’assunzione deve essere immediatamente interrotta.

Diane non deve essere utilizzato nell’uomo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Diane è composto dal progestinico ciproterone acetato e dall'estrogeno etinilestradiolo e viene somministrato per 21 giorni del ciclo mestruale. La sua composizione è simile a quella dei contraccettivi orali combinati. L'esperienza clinica ed epidemiologica con combinazioni di estrogeni/progestinici come Diane è basata prevalentemente su contraccettivi orali combinati. Pertanto, le seguenti avvertenze, relative all'uso dei contraccettivi orali combinati valgono anche per Diane.

Durata d'impiego

Il tempo necessario al sollievo dei sintomi è di almeno tre mesi. La necessità di proseguire il trattamento dev'essere valutata periodicamente dal medico (vedere paragrafo 4.2).

Avvertenze:

Il fumo di sigarette aumenta il rischio di gravi effetti collaterali cardiovascolari associati all'utilizzo di contraccettivi orali combinati o di Diane. Tale rischio aumenta con l'età e con il numero di sigarette fumate (quindici o più sigarette al giorno), ed è più marcato nelle donne con più di 35 anni d'età. Le donne che utilizzano contraccettivi orali combinati o Diane devono essere fermamente avvertite di non fumare.

Esame medico

Prima di iniziare o di ricominciare la somministrazione di Diane si deve raccogliere una completa anamnesi clinica e si deve effettuare una visita medica, sulla base di quanto indicato alle voci "Controindicazioni" (sezione 4.3) e "Avvertenze" e deve essere ripetuta periodicamente. Una visita medica periodica è importante perché alcune controindicazioni (per esempio un attacco ischemico transitorio, ecc.) o fattori di rischio (per esempio un'anamnesi familiare di trombosi venosa o arteriosa) possono comparire per la prima volta durante l'impiego di Diane. La frequenza ed il tipo di queste visite devono essere adattati individualmente alla paziente, ma devono in genere rivolgere particolare attenzione alla pressione sanguigna, al seno, agli organi addominali e pelvici, compresa la citologia cervicale e gli esami di laboratorio rilevanti.

Le donne devono essere avvisate che le preparazioni come Diane non proteggono nei confronti dell'infezione da HIV (AIDS) né di altre malattie a trasmissione sessuale.

In presenza di una qualsiasi delle condizioni o dei fattori di rischio riportati di seguito, i benefici dell'uso di Diane devono essere valutati caso per caso in rapporto ai possibili rischi e discussi con la donna prima che questa decida d'iniziare ad assumere Diane. In caso di peggioramento, esacerbazione o prima comparsa di una qualsiasi delle condizioni o dei fattori di rischio citati, la donna deve contattare il medico. Il medico dovrà quindi decidere se l'uso di Diane debba essere interrotto.

Patologie circolatorie

- L'uso di Diane comporta un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) in confronto al mancato uso. L'aumento del rischio di TEV è massimo nel primo anno di utilizzo di Diane o in caso di ripresa del trattamento o passaggio da un altro trattamento dopo un intervallo di assunzione di almeno un mese. La tromboembolia venosa può essere fatale nell'1-2% dei casi.
- Gli studi epidemiologici hanno evidenziato che l'incidenza di TEV è da 1,5 a 2 volte maggiore nelle utilizzatrici di Diane in confronto alle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati

contenenti levonorgestrel e può essere simile al rischio correlato ai contraccettivi orali combinati contenenti desogestrel/gestodene/drosperinone.

- È probabile che il gruppo di utilizzatrici di Diane comprenda pazienti che possono essere maggiormente a rischio d'incorrere in eventi cardiovascolari per cause ereditarie, come in caso di sindrome dell'ovaio policistico.
- Dagli studi epidemiologici emerge, inoltre, un'associazione tra l'uso dei contraccettivi ormonali ed un aumento del rischio di tromboembolia arteriosa (infarto miocardico, attacco ischemico transitorio).
- In casi estremamente rari, nelle utilizzatrici di contraccettivi ormonali è stata segnalata una trombosi a carico di altri vasi sanguigni, ad es. delle vene e delle arterie epatiche, mesenteriche, renali, cerebrali o retiniche.
- I sintomi della trombosi venosa od arteriosa o di un accidente cerebrovascolare possono comprendere: insolito dolore e/o gonfiore unilaterale all'arto inferiore; dolore improvviso ed intenso al torace, con o senza irradiazione al braccio sinistro; dispnea improvvisa; crisi improvvisa di tosse; qualsiasi cefalea inusuale, grave e prolungata; improvvisa perdita parziale o totale del visus; diplopia; disartria od afasia; vertigine; collasso con o senza crisi focale; improvvisa debolezza od intorpidimento molto marcato a carico di un lato o di una parte del corpo; disturbi motori; addome acuto.
- Il rischio di eventi tromboembolici venosi aumenta con:
 - l'aumentare dell'età;
 - l'abitudine al fumo (il rischio aumenta ulteriormente nelle forti fumatrici e con l'aumento dell'età, in particolare nelle donne sopra i 35 anni. Le donne di età superiore ai 35 anni devono essere esortate a non fumare se desiderano utilizzare Diane);
 - un'anamnesi familiare positiva (cioè tromboembolia venosa pregressa in un fratello/sorella o genitore in età relativamente giovane). In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista prima che si decida l'uso di un qualsiasi contraccettivo ormonale;
 - immobilizzazione prolungata, interventi di chirurgia maggiore, qualsiasi intervento chirurgico agli arti inferiori o trauma maggiore. In tali situazioni è opportuno sospendere l'uso (in caso di interventi di chirurgia elettiva, almeno quattro settimane in anticipo) e non riprenderlo prima che siano trascorse due settimane dopo la completa mobilizzazione. Un trattamento antitrombotico dev'essere preso in considerazione se l'uso di Diane non è stato interrotto.
 - obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²).
- Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un accidente cerebrovascolare aumenta con:
 - l'aumentare dell'età;
 - l'abitudine al fumo (il rischio aumenta ulteriormente nelle forti fumatrici e con l'aumento dell'età, in particolare nelle donne sopra i 35 anni. Le donne di età superiore ai 35 anni devono essere esortate a non fumare se desiderano utilizzare Diane);
 - dislipoproteinemia;
 - obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
 - ipertensione;
 - emicrania;
 - valvulopatia cardiaca;
 - fibrillazione atriale;
 - anamnesi familiare positiva (trombosi arteriosa pregressa in un fratello/sorella o genitore in età relativamente giovane). In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista prima che si decida l'uso di un qualsiasi contraccettivo ormonale.

- Le altre condizioni mediche che sono state associate ad eventi avversi circolatori comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattie intestinali infiammatorie croniche (ad es. morbo di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
- L'aumento del rischio di tromboembolia nel puerperio deve essere tenuto in considerazione (per informazioni su “Gravidanza e allattamento” vedere paragrafo 4.6).
- Un aumento della frequenza o gravità dell'emicrania (che può essere prodromica ad un evento cerebrovascolare) durante l'uso di Diane può essere motivo di interruzione immediata del suo uso.

Non vi è consenso sul possibile ruolo di vene varicose e tromboflebite superficiale nel tromboembolismo venoso.

Le utilizzatrici di Diane devono essere specificamente istruite a contattare il medico in caso di possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o confermata, l'uso di Diane dev'essere interrotto. Dev'essere iniziata una contraccezione adeguata a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarine).

Gli eventi di tromboembolismo arterioso possono essere pericolosi per la vita o possono avere esito fatale.

Nelle donne che possiedono una combinazione di fattori di rischio o che mostrano una gravità maggiore per un singolo fattore di rischio bisogna considerare il potenziale per un aumento sinergico di rischio di trombosi.

Questo incremento del rischio può essere maggiore rispetto al semplice rischio cumulativo dei fattori. Diane non deve essere prescritto nel caso in cui la valutazione del rapporto rischio/ beneficio risulti negativa (vedere “Controindicazioni”).

Tumori

Carcinoma degli organi riproduttivi e della mammella

In alcuni studi epidemiologici è stato riportato un aumentato rischio di cancro della cervice in donne che utilizzano associazioni estro-progestiniche orali per periodi prolungati; tuttavia continua a non esservi consenso su quanto questo risultato sia attribuibile ad effetti confondenti, dovuti a comportamenti sessuali e ad altri fattori, quali il papilloma virus umano (HPV).

Una meta-analisi su 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che stanno utilizzando associazioni estro-progestiniche orali hanno un rischio relativo lievemente aumentato (RR=1,24) di avere una diagnosi di cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento. Poiché nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro mammario è un evento raro, il maggior numero delle diagnosi di cancro mammario nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un'associazione estro-progestinica orale è basso rispetto al rischio di cancro mammario che si corre durante l'intera vita di una donna. Questi studi non forniscono alcuna prova di un rapporto causale. L'incremento di rischio che si è osservato può essere dovuto ad una più precoce diagnosi di cancro mammario nelle donne che assumono associazioni estro-progestiniche orali, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori. Il cancro mammario, diagnosticato nelle utilizzatrici di associazioni estro-progestiniche orali, tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un'associazione estro-progestinica orale.

Neoplasia epatica

Nelle donne che assumono associazioni estro-progestiniche orali sono stati riportati, raramente, tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno

provocato un'emorragia intraddominale che ha messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume un'associazione estro-progestinica orale dovesse presentare forte dolore nella parte superiore dell'addome, epatomegalia o segni indicativi di emorragia intraddominale, la diagnosi differenziale deve tenere conto della possibilità che si tratti di un tumore epatico.

Le neoplasie possono essere pericolose per la vita o possono avere esito fatale.

Meningioma

È stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l'uso di ciproterone acetato, in particolare a dosi elevate pari o superiori a 25 mg e oltre e per un tempo prolungato (vedere paragrafo 5.1). Se a un paziente viene diagnosticato un meningioma, qualsiasi trattamento contenente ciproterone, Diane incluso, deve essere interrotto come misura precauzionale.

Altre condizioni

Funzionalità epatica

Disturbi acuti o cronici della funzione epatica possono richiedere l'interruzione del trattamento con Diane finché i markers della funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico già manifestatosi in gravidanza o durante precedente trattamento con steroidi sessuali richiede l'interruzione di Diane.

Malattie della cistifellea

Studi precedenti avevano riportato un aumentato rischio relativo di interventi alla colecisti in donne che utilizzano associazioni estro-progestiniche orali ed estrogeni. Studi più recenti hanno comunque mostrato che il rischio relativo di sviluppare malattia alla colecisti nelle donne che utilizzano associazioni estro-progestiniche orali, può essere minimo.

Lesioni oculari

Durante l'utilizzo di associazioni estro-progestiniche orali sono stati riportati casi di trombosi alla retina. Se si verifica una non spiegabile parziale o completa perdita della vista, l'insorgenza di proptosi o diplopia, papilledema o lesioni vascolari della retina, l'uso di Diane deve essere interrotto e deve essere valutata immediatamente la causa.

Cefalea

La comparsa o l'esacerbazione di emicrania o lo sviluppo di cefalea con una nuova caratteristica che è ricorrente, persistente e di grave entità, costituiscono situazioni che richiedono l'interruzione di Diane e la valutazione della causa.

Effetti sul metabolismo dei lipidi e dei carboidrati

Benché le associazioni estro-progestiniche orali possono influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano associazioni estro-progestiniche. Tuttavia durante l'assunzione di Diane le pazienti diabetiche devono essere attentamente seguite.

Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano associazioni estro-progestiniche orali.

Livello dei folati

I livelli sierici dei folati possono essere diminuiti dalla terapia con associazioni estro-progestiniche orali. Questa potrebbe avere un'importanza clinica se la donna inizierà una gravidanza poco tempo dopo l'interruzione di Diane.

Ritenzione dei liquidi

Le associazioni estro-progestiniche orali devono essere prescritte con cautela alle donne le cui condizioni mediche potrebbero essere aggravate dalla ritenzione dei liquidi.

Elevata pressione sanguigna

L'uso delle associazioni estro-progestiniche orali è controindicato in donne con storia di ipertensione o con malattie correlate all'ipertensione o malattie renali (vedere sezione 4.3). Se donne ipertese scelgono di utilizzare Diane, devono essere tenute sotto stretto controllo e, nel caso si verificasse un significativo aumento della pressione sanguigna, l'assunzione di Diane deve essere interrotta.

Benché in molte donne che assumono associazioni estro-progestiniche orali o Diane sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è evento raro. Tuttavia, se durante l'uso di un'associazione estro-progestinica orale si verifica ipertensione clinicamente significativa, per prudenza il medico deve far sospendere l'assunzione del prodotto e trattare l'ipertensione. Se appropriato l'impiego dell'associazione estro-progestinica orale può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antiipertensiva, siano stati ottenuti valori normali di pressione sanguigna.

Patologia dell'intestino

In concomitanza all'impiego di associazioni estro-progestiniche orali sono stati riportati morbo di Crohn e colite ulcerosa.

Disturbi della sfera emotiva

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

Le donne che, durante l'assunzione di associazioni estro-progestiniche orali, diventano significativamente depresse devono interrompere il trattamento per determinare se tale sintomo è farmaco-correlato. Donne con storia di depressione devono essere tenute sotto controllo e il trattamento deve essere sospeso se si presenta una depressione di grado grave.

Sanguinamenti irregolari

Durante l'assunzione di qualunque associazione estro-progestinica orale possono verificarsi sanguinamenti vaginali irregolari (spotting o emorragia da rottura), soprattutto nei primi mesi di trattamento. Pertanto, la valutazione di un qualunque sanguinamento vaginale irregolare ha significato solo dopo una fase di assestamento di circa tre cicli di trattamento.

Se le emorragie irregolari persistono o si manifestano dopo cicli precedentemente regolari, si deve prendere in considerazione un'eziologia non ormonale e, per escludere malignità o una gravidanza, devono essere attuate misure diagnostiche adeguate, che possono comprendere un raschiamento.

In alcune donne può non presentarsi emorragia da sospensione durante l'intervallo libero da trattamento. Se Diane è stato assunto secondo quanto descritto alla sezione 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se prima della mancata emorragia da sospensione Diane non è stato assunto correttamente o se le emorragie da sospensione non verificatesi sono due, prima di continuare ad assumere Diane si deve escludere una gravidanza.

Durante l'assunzione di associazioni estro-progestiniche orali può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico; le pazienti con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di associazioni estro-progestiniche orali è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate, tuttavia non vi è prova

conclusiva per quanto attiene la correlazione tra dette condizioni e associazioni estro-progestiniche orali: ittero e/o prurito da colestasi, formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi, epilessia .

Angioedema

In donne affette da angioedema ereditario, gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema.

Riduzione o perdita dell'efficacia

L'efficacia delle associazioni estro-progestiniche orali può diminuire in caso si dimentichi di assumere compresse (sezione 4.2) o in caso di vomito e/o diarrea (sezione 4.2), oppure in caso di assunzione contemporanea di altri medicinali (sezione 4.5).

Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere assunte in contemporanea con medicinali contenenti contraccettivi orali, digossina, teofillina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica delle associazioni estro-progestiniche orali, digossina, teofillina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni").

Motivi che richiedono l'immediata sospensione del trattamento con Diane:

1. insorgenza per la prima volta, o esacerbazione, di emicranie o aumento della frequenza di cefalee di intensità insolita;
2. improvvisi disturbi della vista o dell'udito o altri disturbi della percezione;
3. primi sintomi di tromboflebite o sintomi tromboembolici (ad es. dolori insoliti o edema agli arti inferiori, dolore puntorio durante la respirazione o tosse di natura non accertata). Sensazione di dolore e costrizione al petto;
4. sei settimane prima di un intervento chirurgico rilevante (ad es. addominale, ortopedico) inclusi interventi chirurgici agli arti inferiori e terapia sclerosante delle varici, e per tutta la durata di uno stato di immobilizzazione, come in caso di incidenti o interventi chirurgici. Il trattamento con Diane potrà essere ripreso due settimane dopo la piena ripresa deambulatoria. In caso di interventi d'emergenza, sarà indicata una profilassi antitrombotica come ad es. eparina sottocutanea;
5. insorgenza di ittero, epatite, prurito generalizzato;
6. aumento delle crisi epilettiche;
7. sensibile aumento della pressione arteriosa;
8. insorgenza di depressione grave;
9. dolore intenso nella regione addominale superiore o ingrossamento del fegato;
10. peggioramento delle condizioni che notoriamente peggiorano durante l'uso dei contraccettivi orali o durante la gravidanza;
11. la gravidanza è ragione per l'immediata sospensione del trattamento, poiché alcuni studi suggeriscono che i contraccettivi orali assunti nelle fasi iniziali della gravidanza potrebbero aumentare leggermente il rischio di malformazioni fetali. Altre sperimentazioni non hanno evidenziato tale rischio. Tale possibilità tuttavia non può essere esclusa, anche se il rischio è sicuramente molto basso.

Diane compresse rivestite contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Diane compresse rivestite contiene saccarosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrali isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nota: devono essere consultate le informazioni riguardanti la prescrizione di medicinali concomitanti per identificare potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su Diane

L'interazione può avvenire con medicinali che inducono gli enzimi microsomiali la quale può portare ad un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che può portare ad emorragia da rottura o ridurre l'efficacia del contraccettivo orale.

L'induzione enzimatica può essere già osservata dopo qualche giorno di trattamento. L'induzione enzimatica massima si osserva generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia l'induzione enzimatica può persistere per circa 4 settimane.

Le donne sottoposte a trattamenti con uno o più farmaci appartenenti ad una qualunque delle summenzionate classi devono temporaneamente adottare un metodo contraccettivo di barriera per tutta la durata di assunzione contemporanea del farmaco e nei 28 giorni successivi alla sospensione della terapia.

Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue anche dopo la fine di una confezione di Diane, la successiva confezione del contraccettivo dovrà essere iniziata senza osservare il consueto intervallo libero da pillola.

Le seguenti interazioni sono state riferite in letteratura.

Sostanze che aumentano la clearance di Diane (diminuzione dell'efficacia di Diane a causa dell'induzione enzimatica) per es.:

Fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina e probabilmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina e prodotti contenenti l'erba di San Giovanni).

Sostanze con effetto variabile sulla clearance di Diane, per esempio:

Quando vengono somministrati con Diane molti HIV/HCV inibitori delle proteasi ed i non nucleosidi inibitori della trascrittasi inversa possono far aumentare o far diminuire la concentrazione plasmatica di estrogeni e progestinici. I cambiamenti possono essere clinicamente rilevanti in alcuni casi.

Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere somministrate contemporaneamente a contraccettivi orali, in quanto si potrebbe avere una perdita dell'efficacia anticoncezionale. Sono state riportate gravidanze indesiderate e ripresa del ciclo mestruale. Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte delle preparazioni a base di *Hypericum perforatum*. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*.

Sostanze che riducono la clearance dei contraccettivi ormonali combinati (inibitori enzimatici)

La rilevanza clinica delle potenziali interazioni con inibitori enzimatici rimane sconosciuta.

La somministrazione concomitante di inibitori potenti del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni di estrogeno, di progestinico o di entrambi.

E' stato dimostrato che dosi di etoricoxib da 60 a 120 mg/die aumentano le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo da 1,4 a 1,6 volte, rispettivamente quando assunte in concomitanza con un contraccettivo ormonale combinato contenente 0,035 mg di etinilestradiolo.

-

Effetti delle combinazioni di estrogeno/progesterone su altri prodotti medicinali

Le associazioni estro-progestiniche come Diane possono interferire con il metabolismo di altri farmaci. Pertanto le loro concentrazioni plasmatiche o tissutali possono esserne influenzate, nel senso di un aumento (ad es. la ciclosporina) o di una diminuzione (ad es. la lamotrigina).

Consultare le istruzioni del farmaco concomitante.

Dati clinici suggeriscono che l'etinilestradiolo inibisce la clearance dei substrati del CYP1A2 portando a un debole (es. teofillina) o moderato (ad es. tizanidina) aumento della loro concentrazione plasmatica.

- **Interazioni farmacodinamiche**

Durante gli studi clinici con pazienti trattati per le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati in maniera significativa aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) più frequentemente nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC). Inoltre, anche nei pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, sono stati osservati aumenti delle ALT in donne che usavano farmaci contenenti etinilestradiolo come i COC (vedere paragrafo 4.3).

Perciò, le utilizzatrici di Diane devono passare ad un metodo alternativo di contraccezione (ad es. contraccettivo con soli progestinici o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questi regimi di associazione. Il trattamento con Diane può essere ripreso 2 settimane dopo la fine del trattamento con questi regimi di associazione.

Esami di laboratorio

L'uso di Diane può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio tra i quali parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, livelli plasmatici delle proteine di trasporto, per esempio della globulina legante i corticosteroidi e delle frazioni lipido/lipoproteiche, parametri del metabolismo glucidico, della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nel range dei valori normali di laboratorio.

Il personale di laboratorio dovrà essere informato dell'uso di Diane quando vengono richiesti dei test di laboratorio.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'assunzione di Diane è controindicata in gravidanza.

In caso di gravidanza durante l'assunzione di Diane, interrompere immediatamente l'assunzione del preparato.

Allattamento

L'uso di Diane è controindicato durante l'allattamento. Il ciproterone acetato si trasferisce nel latte materno. Circa lo 0,2% della dose materna viene assorbito dal neonato attraverso il latte, corrispondendo ad una dose di circa 1 mcg/kg. Durante l'allattamento lo 0,02% della dose giornaliera materna di etinilestradiolo può essere trasferita con il latte al neonato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari nelle utilizzatrici di Diane.

4.8 Effetti indesiderati

4.8.1 Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni riportate con Diane sono: nausea, dolori addominali, aumento di peso, cefalea, umore depresso, umore alterato, dolore mammario, dolorabilità mammaria. Si verificano in ≥ 1 % delle utilizzatrici.

In tutte le donne che usano Diane vi è un aumento del rischio di tromboembolismo (vedere paragrafo 4.4).

4.8.2 Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi ed organi (MeDRA)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto	
Patologie gastrointestinali	Nausea Dolore addominale	Vomito Diarrea		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità	
Esami diagnostici	Peso aumentato		Peso diminuito	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ritenzione di liquidi		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Emicrania		
Disturbi psichiatrici	Umore depresso Umore alterato	Libido diminuita	Libido aumentata	
Patologie	Dolore	Ipertrofia del seno	Secrezione vaginale	

dell'apparato riproduttivo e della mammella	mammario, dolorabilità mammaria		Secrezione mammaria	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Orticaria	Eritema nodoso Eritema multiforme o polimorfo	
Patologie vascolari			Tromboembolia	Aumento della pressione sanguigna

4.8.3 Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano contraccettivi ormonali combinati è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, e tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Nelle utilizzatrici di contraccettivi ormonali combinati sono state segnalate le seguenti reazioni avverse gravi, discusse nel paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”:

- disturbi tromboembolici venosi;
- disturbi tromboembolici arteriosi;
- ipertensione;
- tumori epatici;
- insorgenza o aggravamento di condizioni per le quali l’associazione con l’uso dei contraccettivi orali combinati non è dimostrata: morbo di Crohn, colite ulcerosa, epilessia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistemico, *herpes gestationis*, corea di Sydenham, sindrome emolitico-uremica, ittero colestatico;
- cloasma;
- disturbi cronici o acuti della funzionalità epatica possono richiedere l’interruzione dei contraccettivi orali combinati fino a quando gli indici di funzionalità epatica non siano ritornati nella norma;
- nelle donne con angioedema ereditario gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell’angioedema.

La frequenza di diagnosi di cancro alla mammella tra le utilizzatrici di contraccettivi orali combinati è aumentata molto lievemente. Dato che il cancro alla mammella è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni, il numero di casi in più è modesto rispetto al rischio complessivo di cancro alla mammella. Non è noto se vi sia un nesso di causalità con i contraccettivi orali combinati. Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.3 e 4.4.

Interazioni

L’interazione tra contraccettivi orali ed altri farmaci (induttori enzimatici) può causare sanguinamento da rottura e/o insuccesso della contraccezione stessa (vedere paragrafo 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all’indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio.

In questa circostanza possono comunque presentarsi sintomi quali nausea, vomito ed emorragia da sospensione. L'emorragia da sospensione può verificarsi anche nelle ragazze prima del menarca, se assumono accidentalmente il medicinale. Non vi sono antidoti ed un eventuale trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiandrogeni ed estrogeni, Codice ATC: G03HB01.

Il ciproterone acetato contenuto nel Diane inibisce l'azione degli androgeni che sono prodotti anche dall'organismo femminile. E' quindi possibile trattare patologie la cui eziologia derivi sia da una incrementata produzione di androgeni che da una particolare sensibilità a questi ormoni.

Durante l'assunzione di Diane si osserva una riduzione dell'incrementata funzionalità delle ghiandole sebacee che giocano un ruolo importante nell'eziologia dell'acne e della seborrea. Ciò porta - di norma dopo 3-4 mesi di terapia - ad una riduzione delle manifestazioni acneiche. L'eccessiva presenza di grasso sui capelli e sulla cute di norma scompare più rapidamente. Il trattamento con Diane è indicato nelle donne in età riproduttiva che manifestano lievi forme di irsutismo ed in particolare lievi incrementi della peluria del volto; comunque tali risultati per essere evidenti richiedono molti mesi di assunzione.

Il ciproterone acetato, oltre alla descritta attività antiandrogena, manifesta una spiccata attività progestinica. La somministrazione del solo ciproterone acetato porterebbe quindi ad irregolarità del ciclo che sono evitate dalla sua associazione con l'etinilestradiolo nel Diane. Ciò si realizza con l'assunzione ciclica in base alle istruzioni. L'azione contraccettiva del Diane si basa sulle interazioni di meccanismi centrali e periferici, i più importanti dei quali sono l'inibizione dell'ovulazione e le modifiche del muco cervicale.

Meningioma

Sulla base dei risultati di uno studio epidemiologico francese di coorte, è stata osservata un'associazione dose cumulativa-dipendente tra ciproterone acetato e meningioma. Questo studio era basato sui dati dell'assicurazione sanitaria francese (CNAM) e comprendeva una popolazione di 253.777 donne che utilizzavano compresse con 50 – 100 mg di ciproterone. L'incidenza del meningioma trattato mediante chirurgia o radioterapia è stata paragonata in donne esposte a dosi elevate di ciproterone acetato (dose cumulativa ≥ 3 g) e in donne con esposizione bassa a ciproterone acetato (dose cumulativa < 3 g). È stata dimostrata una correlazione dose cumulativa-risposta.

Dose cumulativa di ciproterone acetato	Grado di incidenza (in pazienti-anno)	HR _{adj} (95% CI) ^a
Bassa esposizione (<3 g)	4,5/100.000	Rif.
Esposizione fino a ≥ 3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 a 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 a 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
Più di 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

^a rettificato in base all'età come variabile tempo-dipendente e estrogeni all'inclusione

Una dose cumulativa, per esempio, di 12g può corrispondere a un anno di trattamento con 50 mg/giorno per 20 giorni ogni mese.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ciproterone acetato

A seguito di somministrazione orale il ciproterone è completamente assorbito.

L'assunzione di Diane porta ad un livello sierico massimo di 15 ng di ciproterone acetato/ml dopo 1,6 ore. Quindi i livelli sierici si riducono in due fasi caratterizzate da un'emivita di 0,8 ore e 2,3 giorni. La clearance totale del ciproterone acetato dal siero è stata valutata in 3,6 ml/min/kg. Il ciproterone acetato è metabolizzato attraverso diverse vie metaboliche inclusa l'idrossilazione e la coniugazione. Il principale metabolita nel plasma umano è il 15 beta-idrossi derivato.

Una quota è escreta immodificata con la bile. La maggior parte della dose è escreta come metaboliti urinari e biliari con un rapporto di 3:7. L'escrezione biliare e renale ha luogo con un'emivita di 1,9 giorni. I metaboliti sono eliminati dal plasma con velocità simile (emivita 1,7 giorni). Il ciproterone acetato è quasi completamente legato alle albumine plasmatiche. Circa il 3,5-4,0% dei livelli totali di farmaco sono in forma libera. Poiché il legame con le proteine non è specifico, le modificazioni dei livelli di SHBG non modificano la farmacocinetica del ciproterone acetato.

Conseguentemente alla lunga emivita della fase di disposizione terminale dal plasma (siero) ed all'assunzione giornaliera, il ciproterone acetato si accumula durante un ciclo di terapia. I valori medi dei livelli sierici massimi di farmaco incrementano da 15 ng/ml (giorno 1) a 21 ng/ml e 24 ng/ml alla fine rispettivamente del ciclo di terapia 1 e 3.

L'area sottostante il grafico concentrazione / tempo incrementa di 2,2 volte (alla fine del primo ciclo) e 2,4 volte (alla fine del terzo ciclo). Condizioni di equilibrio sono state raggiunte dopo circa 10 giorni. Durante trattamenti di lunga durata il ciproterone acetato si accumula nel corso dei cicli di trattamento con un fattore di 2. La biodisponibilità assoluta del ciproterone acetato è quasi totale (88% della dose).

La biodisponibilità relativa del ciproterone acetato dal Diane è stata del 109% quando confrontata con una sospensione acquosa microcristallina.

Il fumo non influisce sulla farmacocinetica del ciproterone acetato o dell'etinilestradiolo.

Etinilestradiolo

L'etinilestradiolo somministrato per os viene rapidamente e completamente assorbito. A seguito dell'ingestione di Diane massimi livelli sierici del farmaco sono stati di circa 80 pg/ml dopo 1,7 ore. Successivamente i livelli sierici di etinilestradiolo decrementano secondo due fasi caratterizzate da un'emivita rispettivamente di 1-2 ore e circa 20 ore.

A causa dei limiti delle procedure analitiche questi indici possono essere calcolati solamente somministrando dosi più elevate. Per l'etinilestradiolo è stato determinato un volume apparente di distribuzione di circa 5 l/kg ed un tasso di clearance metabolica del plasma di circa 5 ml/min/kg. L'etinilestradiolo si lega in modo elevato ma non specifico con l'albumina sierica. Circa 2% del farmaco in circolo è presente in forma libera. Durante i processi di assorbimento e di primo passaggio epatico l'etinilestradiolo viene metabolizzato con una conseguente variabile ridotta biodisponibilità dopo somministrazione orale.

In vitro, l'etinilestradiolo è un inibitore reversibile del CYP2C19, CYP1A1 e CYP1A2 oltre che un inibitore irreversibile di CYP3A4/5, CYP2C8 e CYP2J2.

Il farmaco non è escreto in forma immodificata. I metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti a livello urinario e biliare con un rapporto di 4:6, con un'emivita di circa un giorno.

In base all'emivita della fase di distribuzione terminale dal siero e all'assunzione giornaliera, i livelli sierici di equilibrio vengono raggiunti dopo 3-4 giorni e sono superiori di circa il 30-40% se confrontati con quelli derivanti da una dose singola.

La biodisponibilità relativa (riferita ad una sospensione acquosa microcristallina) dell'etinilestradiolo dal Diane è quasi totale.

La disponibilità sistemica dell'etinilestradiolo può essere influenzata in entrambe le direzioni da altri farmaci. Comunque non sussiste interazione con elevate dosi di vitamina C. Durante l'uso continuato l'etinilestradiolo induce la sintesi epatica delle SHBG e CBG. Il grado dell'induzione delle SHBG dipende dalla struttura chimica e dalla dose dei progestinici associati.

Durante l'assunzione di Diane le concentrazioni sieriche di SHBG incrementano da circa 100 nmol/l a 300 nmol/l e le concentrazioni sieriche di CBG incrementano da circa 50 mcg/ml a 95 mcg/ml.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità animale per la valutazione del rischio nell'uomo sono stati eseguiti sia su ciascun componente del preparato, sia sulla loro associazione.

Non sono stati condotti studi sperimentali nell'animale su un possibile effetto sensibilizzante dell'etinilestradiolo e del ciproterone acetato.

Etinilestradiolo

Il profilo tossicologico dell'etinilestradiolo è ben conosciuto. Non ci sono dati preclinici rilevanti per il prescrittore, che possano fornire informazioni di sicurezza che non siano già riportate in altri paragrafi di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Ciproterone acetato

➤ *Tossicità sistemica*

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

➤ *Embriotossicità/teratogenesi*

Studi di embriotossicità o di teratogenesi condotti utilizzando l'associazione dei due principi attivi non ha dimostrato alcuna azione generale teratogenica conseguente al trattamento durante l'organogenesi prima dello sviluppo degli organi genitali esterni.

La somministrazione di ciproterone acetato durante la fase ormonosensibile di differenziazione degli organi genitali (dopo circa il 45° giorno di gravidanza) può indurre segni di femminilizzazione nei feti maschi a seguito di elevate dosi. L'osservazione di maschi neonati che sono stati esposti in utero al ciproterone acetato non ha mostrato alcun segno di femminilizzazione. Comunque la gravidanza è una controindicazione all'uso del Diane.

Sebbene gli studi *in vitro* ed *in vivo* indichino effetti genotossici del ciproterone acetato sugli epatociti di ratto, studi su effetti mutageni non hanno evidenziato alcun potenziale mutageno. Alla luce dello stato attuale delle conoscenze, questo dato non suggerisce alcun rilevante potenziale mutageno nell'uomo.

➤ *Genotossicità e cancerogenesi*

Gli studi di genotossicità di riconosciuta validità condotti sul ciproterone acetato hanno dato risultati negativi. Ulteriori test su epatociti di ratto e scimmia, ed anche su epatociti umani isolati a fresco, hanno comunque mostrato che il ciproterone acetato è in grado di formare addotti con il DNA e di incrementare l'attività di riparazione del DNA, mentre il livello di addotti di DNA in cellule epatiche del cane è risultato estremamente basso.

Tale formazione di addotti di DNA si verifica in seguito ad una esposizione che può essere raggiunta anche alle posologie attualmente raccomandate. Le conseguenze in vivo del trattamento con ciproterone acetato sono state un'aumentata incidenza di lesioni epatiche focali, eventualmente pre-

neoplastiche, in cui gli enzimi cellulari dei ratti femmina risultavano alterati, e un incremento della frequenza di mutazione in ratti transgenici recanti un gene batterico come target per le mutazioni.

La rilevanza clinica di tali osservazioni è incerta. L'esperienza clinica ad oggi non supporta un'umentata incidenza di tumori epatici nell'uomo. Studi sulla cancerogenicità del ciproterone acetato su roditori non hanno evidenziato alcuna potenzialità cancerogena specifica. Al tempo stesso bisogna rammentare che gli steroidi sessuali possono promuovere la crescita di alcuni tessuti e tumori ormonodipendenti. Globalmente i dati disponibili non evidenziano alcuna obiezione all'impiego del Diane nell'uomo se usato in accordo con le disposizioni per le indicazioni previste ed alla dose raccomandata.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, amido di mais, povidone 25.000, talco, magnesio stearato, saccarosio, povidone 700.000, macrogol 6.000, calcio carbonato, glicerolo 85%, estere etilenglicolico dell'acido montanico, titanio diossido, ossido di ferro giallo.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termoformato, costituito da una pellicola di polivinilcloruro e un foglio di alluminio sigillati per termosaldatura.

Confezione calendario contenente 21 compresse rivestite.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. - Viale Certosa, 130 - 20156 Milano (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 023777030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 27/07/1987

Data del rinnovo più recente: 01/06/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2022