

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Diane 2 mg + 0,035 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Compresse rivestite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di malattie dermatologiche androgeno-dipendenti nella donna quali: forme conclamate di acne di ogni tipo, con notevole presenza di grasso sulla cute (seborrea) ed accompagnate da manifestazioni infiammatorie e nodulari (acne papulopustolosa, acne nodulocistica); caduta dei capelli androgeno-dipendente (alopecia androgenetica); forme modeste di crescita anomala di peli al viso ed al corpo (irsutismo).

Un irsutismo di recente comparsa o rapidamente ingravescente richiede approfondite indagini cliniche.

Sebbene Diane abbia anche effetto contraccettivo, non può essere prescritto a tali fini; l'uso deve invece essere riservato nei casi in cui si renda necessario il trattamento delle patologie androgeno-dipendenti sopra descritte.

Si raccomanda la sospensione del trattamento tre-quattro cicli dopo la risoluzione completa delle condizioni per cui il prodotto è stato prescritto, e che Diane non sia ulteriormente utilizzato ai soli fini contraccettivi.

Ulteriori cicli di trattamento con Diane potranno essere somministrati se le condizioni patologiche androgeno-dipendenti dovessero ripresentarsi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 una compressa in ognuno dei successivi ventuno giorni, seguiti da un intervallo senza trattamento di sette 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-abortum**

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'uso**

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 o all'alopecia.

Dopo la remissione della sintomatologia si raccomanda di proseguire l'assunzione di Diane per tre-quattro ulteriori cicli. Nel caso si ripresenti una recrudescenza dopo settimane o mesi dalla sospensione è necessario riprendere il trattamento con Diane.

In questo caso si dovrebbe prendere in considerazione una ripresa precoce del trattamento con Diane.

4.3 Controindicazioni

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

- ◆ 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.
- ◆ La presenza di uno o più fattori di rischio di trombosi venosa o arteriosa può costituire una controindicazione all'uso (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.
- ◆ Pancreatite in atto o pregressa se associata a grave ipertrigliceridemia.
- ◆ 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.

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 di impiego

Diane contiene il progestinico ciproterone acetato e l'estrogeno etinilestradiolo, e viene somministrato per ventun giorni a cicli mensili. Pertanto è essenzialmente analogo ad un contraccettivo orale combinato. Le seguenti avvertenze, relative all'uso dei contraccettivi orali combinati valgono anche per Diane.

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 perchè 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 debbono essere adattati individualmente alla paziente, ma debbono 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 debbono essere avvisate che le preparazioni come Diane non proteggono nei confronti dell'infezione da HIV (AIDS) né di altre malattie a trasmissione sessuale.

➤ *Rischio di malattia tromboembolica arteriosa e venosa*

Prima di prescrivere contraccettivi orali combinati o Diane, è necessario effettuare una ricerca sistemica sulla presenza di fattori di rischio di malattia tromboembolica arteriosa e venosa e prendere in considerazione le controindicazioni e le precauzioni per l'uso.

La terapia deve essere interrotta se si presentano sintomi premonitori di imminenti complicazioni: cefalee intense insolite, disturbi visivi, pressione arteriosa elevata, segni clinici di flebite ed embolia polmonare.

L'uso di qualsiasi contraccettivo orale combinato o di Diane comporta un aumentato rischio di tromboembolia venosa (TEV), inclusa la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare, rispetto al non uso. L'eccesso di rischio è massimo durante il primo anno di assunzione in una donna che inizi ad assumere un contraccettivo orale combinato per la prima volta. Questo rischio aumentato è comunque inferiore rispetto al rischio di TEV associato con la gravidanza, che è stimato in 60 casi per 100.000 gravidanze. La guarigione da tali eventi non è sempre completa. La TEV risulta fatale nell'1-2% dei casi.

Studi epidemiologici hanno evidenziato che l'incidenza della TEV nelle utilizzatrici dei contraccettivi orali a basso contenuto d'estrogeno (< 0,05 mg di etinilestradiolo) è fino a 40 casi per 100.000 anni-donna rispetto al valore di 5-10 casi per 100.000 anni-donna nelle donne che non assumono contraccettivi orali.

Alcuni fattori possono aumentare il rischio della trombosi venosa, come l'obesità grave (indice di massa corporea > 30 kg/m²), età, predisposizione genetica ad eventi coagulativi o anamnesi personale o familiare positiva confermata di TEV idiopatica (quando l'anamnesi

familiare si riferisce a TEV in fratelli o genitori in età relativamente giovane, vedere la sezione 4.3 "Controindicazioni"). Inoltre, il rischio di TEV potrebbe essere temporaneamente aumentato da stati di immobilizzazione prolungata, importanti interventi chirurgici, qualunque intervento chirurgico agli arti inferiori o grave trauma (si veda "Motivi che giustificano l'immediata sospensione del trattamento con Diane").

Vi è una certa evidenza epidemiologica che l'incidenza sia maggiore nelle utilizzatrici di Diane rispetto alle utilizzatrici di contraccettivi orali a basso contenuto di estrogeno (< 0,05 mg).

L'insieme delle utilizzatrici di Diane per il trattamento delle patologie androgeno-dipendenti indicate, è probabile che comprenda pazienti intrinsecamente a maggiore rischio cardiovascolare, quale quello associato alla sindrome dell'ovaio policistico.

Non vi è consenso circa il possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nel tromboembolismo venoso.

Studi epidemiologici hanno anche associato l'uso dei contraccettivi orali combinati ad un aumentato rischio di tromboembolia arteriosa (infarto miocardico, attacco ischemico transitorio). Alcuni fattori quali abitudine al fumo, obesità, malattie cardiovascolari (valvulopatie, fibrillazione atriale), ipertensione, diabete, emicrania, possono incrementare il rischio di tromboembolia arteriosa. Il rischio di tromboembolia arteriosa associato ai contraccettivi orali aumenta con l'età ed è aggravato dal fumo delle sigarette.

Altre condizioni associate con eventi avversi a carico dell'apparato circolatorio comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitico-uremica, malattia infiammatoria cronica intestinale (malattia di Crohn, colite ulcerosa) ed anemia falciforme.

➤ *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 dieci anni successivi all'interruzione del trattamento. Poiché nelle donne al di sotto dei quaranta 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.

➤ *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.

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 emorragia intraddominale che ha messo la paziente in pericolo di vita. Se una donna che assume un'associazione estro-progestinica orale dovesse presentare un forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nel porre diagnosi deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

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 debbono 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 sia stato riscontrato un lieve innalzamento della pressione sanguigna, un aumento clinicamente rilevante è evento raro. Non è stata stabilita una relazione tra impiego di associazioni estro-progestiniche orali ed ipertensione. 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

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, debbono 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 debbono 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.

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 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 (vedi sezione 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.

Il medicinale contiene lattosio non è quindi adatto per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

Il medicinale contiene saccarosio non è quindi adatto per i soggetti con deficit di sucralisomaltasi, intolleranza al fruttosio o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

L'interazione con altri farmaci, che determinano un aumento della clearance degli ormoni sessuali, può portare ad emorragia da rottura o ridurre l'efficacia del contraccettivo orale. Le seguenti interazioni sono state riferite in letteratura.

Metabolismo epatico: interazioni si possono verificare con farmaci che inducono gli enzimi epatici e pertanto aumentano la clearance degli ormoni sessuali (ad es. fenitoina, barbiturici, primidone, carbamazepina, rifampicina e probabilmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina).

Anche gli inibitori delle proteasi (ad es. il ritonavir) ed i non-nucleosidi inibitori della trascrittasi inversa (ad es. la nevirapina), da soli o in associazione, possono influenzare il metabolismo epatico.

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*.

Interferenza con il circolo enteroepatico: alcune evidenze cliniche suggeriscono una riduzione del circolo enteroepatico in coincidenza dell'assunzione di alcuni antibiotici, con conseguente riduzione della concentrazione di etinilestradiolo (ad es. penicilline e tetracicline).

Le donne sottoposte a trattamenti a breve termine 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 ventotto giorni successivi alla sospensione della terapia. Nel caso di trattamento con antibiotici (ad eccezione di rifampicina e griseofulvina), deve essere usato un metodo di barriera nei sette giorni successivi all'interruzione 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 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.

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.

Gravidanza e allattamento

L'assunzione di Diane è controindicata in gravidanza.

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

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.

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

Non sono stati osservati effetti.

Effetti indesiderati

Effetti indesiderati gravi:

vi è un maggiore rischio di tromboembolia venosa nelle donne che utilizzano Diane.

Per ulteriori informazioni vedere 4.4. "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego".
I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati nelle donne che utilizzano associazioni estroprogestiniche orali:

- Complicanze relativamente rare che però richiedono la sospensione del trattamento:
 - accidenti tromboembolici arteriosi (in particolare infarto miocardico, accidente cerebrovascolare);
 - accidenti tromboembolici venosi (flebite, embolia polmonare);
 - ipertensione, coronaropatie;
 - iperlipidemia (ipertrigliceridemia e/o ipercolesterolemia);
 - mastodinia grave, mastopatia benigna;
 - cefalee intense e insolite, emicrania, vertigini, alterazioni della vista;
 - esacerbazione dell'epilessia;
 - adenoma epatico, ittero colestatico;
 - cloasma.
- Complicanze più comuni che non richiedono in genere la sospensione del trattamento:
 - nausea*, dolore addominale*, cefalee leggere*, aumento di peso*, irritabilità, umore depresso*, alterazioni dell'umore*, pesantezza alle gambe;
 - tensione al seno*, emorragie intermestruali, variazione nella secrezione vaginale*, oligomenorrea, amenorrea, alterazioni nella libido*;
 - irritazione oculare con l'uso delle lenti a contatto*.
- Raramente:
 - disturbi cutanei* (rash, orticaria, eritema nodoso, eritema multiforme);
 - vomito*, diarrea*;
 - reazioni di ipersensibilità*.
- Altri effetti indesiderati: litiasi biliare, ritenzione di fluidi*, diminuzione di peso*, secrezione mammaria*.

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

- Effetti alla sospensione del trattamento: amenorrea post-trattamento.

Quando si interrompe il trattamento si può osservare amenorrea con assenza di ovulazione (che insorge più frequentemente in donne con precedenti irregolarità del ciclo). In genere si risolve spontaneamente. Se si protraesse, prima di ogni ulteriore prescrizione sono consigliabili indagini sulla possibilità di disturbi ipofisari.

**Effetti indesiderati segnalati in utilizzatrici di Diane, ma per i quali un'associazione con il medicinale non è stata confermata né smentita.*

Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio.

In questa circostanza possono comunque presentarsi sintomi quali nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lievi perdite di sangue a livello vaginale.

Non vi sono antidoti ed un eventuale trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

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. La perdita di capelli che frequentemente accompagna le forme di seborrea si riduce. 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.

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.

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.

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'aumentata 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

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.

Incompatibilità

Non pertinente.

Periodo di validità

Cinque anni.

Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna.

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

27.07.1987/01 giugno 2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.

26 giugno 2008