

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Diane-35 0,035 mg/2,0 mg drajeuri

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

21 drajeuri bej care conțin hormoni.

Fiecare drajeu conține 0,035 mg etinilestradiol și 2,0 mg acetat de ciproteronă.

Excipienți: 30,965 mg mg lactoză monohidrat, zahăr 19,371 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu

Drajeul este bej, de formă rotundă, cu fețe biconvexe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul formelor moderate până la severe al acneei determinată de sensibilitatea la androgeni (însoțite sau nu de seboree) și/sau al hirsutismului, la femeile de vârstă fertilă.

Diane-35 trebuie utilizat pentru tratamentul acneei numai după ce tratamentul topic sau tratamentul cu antibiotice administrate sistemic au eșuat.

Deoarece Diane-35 este și un contraceptiv hormonal, acesta nu trebuie utilizat în asociere cu alte contraceptive hormonale (vezi pct. 4.3).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### *Mod de administrare*

Administrare orală.

##### **Doze**

Cum se administrează Diane-35

Deși Diane-35 acționează ca un contraceptiv oral, nu trebuie administrat femeilor doar pentru contracepție, dar trebuie recomandat femeilor care necesită un tratament pentru afecțiunile androgen-dependente descrise anterior.

Tratamentele contraceptive hormonale administrate anterior trebuie întrerupte deoarece acestea vor expune pacientele la doze excesive de hormoni.

Diane-35 trebuie administrat regulat pentru a obține eficacitate terapeutică și protecția contraceptivă cerută. Schema terapeutică a Diane-35 este cea utilizată în mod obișnuit la majoritatea contraceptivelor orale combinate. Astfel, trebuie luate în considerare aceleași reguli de administrare. Contraceptivele orale combinate, atunci când sunt administrate corect, au o rată de eșec contraceptiv pe an de aproximativ 1%.

Administrarea neregulată de Diane-35 poate duce la sângerări intermenstruale și poate scădea efectul terapeutic și efectul contraceptiv.

Drajeurile trebuie administrate în ordinea indicată pe blister în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, cu puțin lichid, cât este nevoie. Trebuie să se administreze câte un drajeu în fiecare zi timp de 21 zile consecutiv. Fiecare blister ulterior va fi început după un interval de 7 zile în care nu se administrează drajeuri, în timpul căruia apare sângerarea de întrerupere. Aceasta începe de obicei în ziua 2-3 după administrarea ultimului drajeu și este posibil să nu se oprească înainte de începerea următorului blister.

### **Cum se începe tratamentul cu Diane-35**

- *În cazul în care nu s-a utilizat un alt contraceptiv hormonal (în ultima lună)*

Administrarea drajeului trebuie să înceapă în ziua 1 a ciclului menstrual al femeii (prima zi a sângerării menstruale). Este permis să se înceapă administrarea din ziua 2-5, dar pe perioada primului ciclu se recomandă suplimentar o metodă de barieră în primele 7 zile ale administrării drajeului.

- *În cazul trecerii de la un contraceptiv oral combinat (COC), inel vaginal sau platură transdermic*

Femeia trebuie să înceapă administrarea Diane-35 de preferință în ziua următoare ultimului drajeu care conține hormon din precedentul COC, dar cel mai târziu în ziua care urmează intervalului fără drajeu sau cu drajeu fără hormon al precedentului COC. În cazul în care se utilizează ca metodă de contracepție inelul vaginal sau platurile contraceptive, administrarea Diane-35 va începe de preferat în ziua îndepărtării ultimului inel sau platură din pachet, dar cel mai târziu în ziua în care ar urma o nouă aplicare.

- *În cazul trecerii de la o metodă bazată numai pe progestogen (minipilulă, injecție, implant) sau de la un dispozitiv intrauterin care eliberează progestogen (DIU)*

Femeia poate trece în orice zi de la minipilula contraceptivă cu progestogen (de la implant sau DIU în ziua îndepărtării sale, de la un produs injectabil în momentul în care trebuie făcută următoarea injecție), dar în toate aceste cazuri pacientele trebuie sfătuite să utilizeze suplimentar o metodă de barieră în primele 7 zile ale administrării drajeului.

- *După un avort în primul trimestru*

Femeia poate începe imediat administrarea drajeurilor. Când se procedează astfel, nu are nevoie de măsuri contraceptive suplimentare.

- *După naștere sau după un avort în al doilea trimestru*

Pentru femeile care alăptează vezi punctul 4.6.

Femeile trebuie sfătuite să înceapă în ziua 21 - 28 după naștere sau după un avort în al doilea trimestru. Dacă se începe mai târziu, femeia trebuie sfătuită să utilizeze suplimentar o metodă de barieră în primele 7 zile ale administrării drajeului. Totuși, dacă a avut loc deja un contact sexual, trebuie exclusă sarcina înainte de începerea utilizării Diane-35 sau femeia trebuie să aștepte prima menstruație.

### **Cum se administrează drajeurile omise**

Dacă au trecut mai puțin de 12 ore de la omiterea unui drajeu, protecția contraceptivă nu este redusă. Femeia trebuie să ia drajeul cât de repede după ce și-a amintit și să continue să ia drajeurile următoare la ora obișnuită.

Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea unui drajeu, protecția contraceptivă poate fi redusă. Administrarea drajeurilor omise se poate face după următoarele două reguli de bază:

1. administrarea drajeurilor nu trebuie întreruptă mai mult de 7 zile.
2. este necesară o perioadă de 7 zile de administrare neîntreruptă a drajeurilor pentru a obține supresia adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian.

### **Sfaturi în caz de tulburări gastrointestinale**

În caz de tulburări gastrointestinale grave, absorbția poate să nu fie completă și trebuie luate măsuri contraceptive suplimentare.

Dacă vărsăturile apar în interval de 3-4 ore după administrarea drajeului, se aplică recomandările privind drajeurile omise (vezi subpunctul Cum se administrează drajeurile omise).

Dacă pacienta nu dorește să modifice schema sa obișnuită de administrare a drajeurilor, ea va trebui să ia drajeurile suplimentare necesare din alt blister.

### **Durata de utilizare**

Timpul până la ameliorarea simptomelor este de cel puțin trei luni. Necesitatea continuării tratamentului trebuie evaluată periodic de către medicul curant.

Durata de utilizare depinde de severitatea simptomelor de androgenizare și de răspunsul acestora la tratament. În general, tratamentul trebuie urmat mai mult de câteva luni. De obicei, acnea și seboreea răspund la tratament mai repede decât hirsutismul sau alopecia.

Se recomandă să se administreze Diane-35 încă cel puțin 3 - 4 cicluri după ce semnele de androgenizare s-au ameliorat. Dacă apare o recidivă la câteva săptămâni sau luni după întreruperea administrării drajeurilor, tratamentul cu Diane-35 poate fi reluat.

În cazul reluării administrării Diane-35 (după o perioadă de 4 săptămâni sau mai mult fără contraceptiv) trebuie luată în considerare creșterea riscului de TEV (tromboembolism venos) (vezi pct. 4.4).

### **Grupe speciale de pacienți**

#### *Copii și adolescente*

Siguranța și eficacitatea Diane-35 la copii și adolescente cu vârsta până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date, prin urmare, Diane-35 nu poate fi recomandat pentru utilizare la copii și adolescente cu vârsta sub 18 ani.

#### *Persoane în vârstă*

Nu este indicat. Diane-35 nu este indicat după menopauză.

#### *Insuficiență hepatică*

Diane-35 este contraindicat la femeile cu insuficiență hepatică severă atâta timp cât funcția ficatului nu își revine la normal (vezi pct. 4.3).

#### *Insuficiență renală*

Diane-35 nu a fost studiat specific la pacienții cu insuficiență renală. Datele actuale nu sugerează o schimbare a tratamentului la această categorie de pacienți.

## **4.3 Contraindicații**

Preparatele care conțin combinații estrogen/progesteron nu trebuie utilizate în prezența oricăreia dintre situațiile prezentate mai jos. Dacă oricare dintre aceste afecțiuni apare pentru prima oară pe perioada utilizării lor, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat

- Utilizarea concomitentă cu un alt contraceptiv hormonal (vezi pct. 4.1)
- Tromboză venoasă în antecedente sau în prezent (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară)
- Tromboză arterială în antecedente sau în prezent (de exemplu, infarct miocardic) sau afecțiuni prodromale (de exemplu, angină pectorală, atac ischemic tranzitoriu)
- Accident vascular cerebral în antecedente sau în prezent

- Risc crescut de tromboză venoasă și arterială (vezi pct 4.4)
- Prezența de factor(i) de risc multiplu(i) sau sever(i) pentru tromboză venoasă sau arterială (vezi pct. 4.4) cum sunt:
  - diabetul zaharat cu simptome vasculare
  - hipertensiunea arterială severă
  - dislipoproteinemie severă
- Predispoziție ereditară sau dobândită pentru tromboză venoasă sau arterială, cum sunt rezistența la proteina C activată (APC), deficitul de antitrombină III, deficitul de proteină C, deficitul de proteină S, hiperhomocisteinemia și anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic)
- Antecedente de migrenă cu simptome neurologice focale
- Diabet zaharat cu complicații vasculare
- Afecțiuni hepatice severe cât timp valorile funcțiilor hepatice nu au revenit la normal
- Prezența sau existența unor antecedente de tumori hepatice (benigne sau maligne)
- Tumori maligne dependente de hormonii sexuali cunoscute sau suspectate (de exemplu ale organelor genitale sau ale sânilor)
- Sângerare vaginală nedagnosticată
- Sarcină cunoscută sau suspectată
- Alăptare
- Meningiom sau antecedente de meningiom
- Hipersensibilitate la acetat de ciproteronă, etinilestradiol sau la oricare dintre excipienți.

Diane-35 nu se administrează la bărbați.

Diane-35 este contraindicat pentru administrarea concomitentă cu medicamentele care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, medicamente care conțin glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Diane-35 este compus din progestogen acetat de ciproteronă și estrogen etinilestradiol și se administrează timp de 21 zile ale unui ciclu lunar. Are o compoziție similară cu cea a unui contraceptiv oral combinat (COC).

Experiența clinică și epidemiologică cu combinații de estrogen/progestogen cum este Diane-35 se bazează predominant pe utilizarea contraceptivelor orale combinate (COC). De aceea, următoarele atenționări în ceea ce privește utilizarea de contraceptive orale combinate (COC) sunt aplicabile și pentru Diane-35.

##### **Durata de utilizare**

Timpul până la ameliorarea simptomelor este de cel puțin trei luni. Necesitatea continuării tratamentului trebuie evaluată periodic de către medicul curant (vezi pct. 4.2).

##### **Atenționări**

Dacă oricare dintre afecțiunile/factorii de risc menționați mai jos este prezent, beneficiile utilizării Diane-35 trebuie luate în considerare comparativ cu riscurile posibile pentru fiecare femeie în parte și trebuie discutate cu femeia înainte ca aceasta să decidă să înceapă utilizarea Diane-35.

În cazul agravării, exacerbării sau primei apariții a oricăreia dintre aceste afecțiuni sau factori de risc, femeia trebuie să se adreseze medicului său. În acest caz, medicul trebuie să decidă dacă trebuie întreruptă utilizarea Diane-35.

##### *Afecțiuni circulatorii*

- Utilizarea Diane-35 prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă (TEV) comparativ cu neutilizarea sa. Riscul crescut de apariție a TEV este maxim în cursul primului an în care o femeie începe utilizarea Diane-35 sau atunci când reîncepe să utilizeze Diane-35, sau atunci când

trece la utilizarea acestuia după un interval de cel puțin o lună fără administrarea pilulei contraceptive. Tromboembolia venoasă poate fi letală în 1-2% din cazuri.

- Conform dovezilor din studiile epidemiologice, incidența TEV este de 1,5 până la 2 ori mai crescută la utilizatoarele de Diane-35 decât la utilizatoarele de contraceptive orale combinate (COC) care conțin levonorgestrel și poate fi similară cu riscul aferent COC care conțin desogestrel/gestoden/drospirenonă.
- Categoria utilizatoarelor de Diane-35 include cu o probabilitate crescută paciențe care pot prezenta un risc cardiovascular crescut inerent, cum este cel asociat sindromului ovarului polichistic.
- Conform dovezilor din studiile epidemiologice, s-a evidențiat asocierea dintre utilizarea contraceptivului hormonal și un risc crescut de tromboembolie arterială (infarct miocardic, atac ischemic tranzitor).
- La utilizatoarele de contraceptive hormonale, extrem de rar, s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu al venelor și arterelor hepatice, mezenterice, renale, cerebrale sau retiniene.
- Simptomele de tromboză venoasă sau arterială sau de accident vascular cerebral pot include: durere neobișnuită unilaterală și/sau umflare la nivelul piciorului; durere toracică severă apărută brusc, care poate iradia sau nu în brațul stâng; senzație de lipsă de aer apărută brusc; tuse cu debut brusc; orice cefalee neobișnuită, severă, prelungită; cecitate apărută brusc, parțială sau totală; diplopie; vorbire neclară sau afazie; vertij; colaps cu sau fără convulsii focale; slăbiciune sau amorțeală foarte marcată care afectează brusc o parte sau porțiune a corpului; tulburări motorii; abdomen „acut”.
- Riscul de evenimente tromboembolice venoase crește odată cu:
  - înaintarea în vârstă;
  - fumatul (fumatul unui număr mare de țigări și înaintarea în vârstă determină creșteri suplimentare ale riscului de evenimente tromboembolice, în special la femeile cu vârsta peste 35 ani. Femeile cu vârsta peste 35 ani trebuie sfătuite cu insistență să nu fumeze dacă doresc să utilizeze Diane-35;
  - prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolie venoasă prezentă vreodată la un frate/o soră sau la unul dintre părinți la o vârstă relativ tânără). Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, înainte de a decide în legătură cu utilizarea oricărui contraceptiv hormonal, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări;
  - imobilizarea prelungită, o intervenție chirurgicală majoră, orice intervenție chirurgicală la nivelul membrilor inferioare sau traumatisme majore. În aceste situații, se recomandă întreruperea utilizării (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și nereluarea ei până la două săptămâni după remobilizarea completă. Trebuie luată în considerare administrarea de tratament antitrombotic dacă utilizarea Diane-35 nu a fost întreruptă anterior intervenției chirurgicale.
  - obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Riscul de complicații tromboembolice arteriale sau de accident vascular cerebral crește odată cu:
  - înaintarea în vârstă;
  - fumatul (fumatul unui număr mare de țigări și înaintarea în vârstă determină creșteri suplimentare ale riscului de complicații tromboembolice arteriale sau de accident vascular cerebral, în special la femeile cu vârsta peste 35 ani. Femeile cu vârsta peste 35 ani trebuie sfătuite cu insistență să nu fumeze dacă doresc să utilizeze Diane-35;
  - dislipoproteinemie;
  - obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - hipertensiune arterială;
  - migrenă;
  - boală cardiacă valvulară;
  - fibrilație atrială;
  - prezența de antecedente heredocolaterale (tromboză arterială apărută vreodată la un frate/o soră sau la unul dintre părinți la o vârstă relativ tânără). Dacă se suspectează o

predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a decide în legătură cu utilizarea oricărui contraceptiv hormonal.

- Alte afecțiuni medicale, care au fost asociate cu evenimente adverse circulatorii includ: diabet zaharat, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boala inflamatorie intestinală cronică (de exemplu, boală Crohn sau colita ulcerativă) și siclemia.
- Trebuie luat în considerare riscul crescut de tromboembolie în perioada puerperală (pentru informații privind „Sarcina și alăptarea” vezi pct. 4.6).
- O creștere a frecvenței sau severității migrenelor în timpul utilizării Diane-35 (care poate reprezenta un prodrom al unui eveniment cerebrovascular) poate fi un motiv pentru întreruperea imediată a utilizării Diane-35.

Femeilor care utilizează Diane-35 trebuie să li se specifice în mod special să se adreseze medicului în caz de posibile simptome de tromboză. În caz de suspiciune sau confirmare a trombozei, utilizarea Diane-35 trebuie întreruptă. Datorită proprietăților teratogene ale tratamentului anticoagulant (anticoagulante cumarinice), trebuie inițiată utilizarea de metode contraceptive adecvate.

Studii epidemiologice au sugerat o asociere între administrarea COC și un risc crescut de tromboză venoasă și arterială și al afecțiunilor tromboembolice, cum sunt infarctul miocardic, accidentul vascular cerebral, tromboza venoasă profundă și embolismul pulmonar. Aceste evenimente apar rar.

Utilizarea oricăror contraceptive orale combinate (COC) determină un risc crescut de tromboembolism venos (TEV) în comparație cu absența utilizării acestora. Riscul crescut de TEV este maxim în cursul primului an în care femeia începe să utilizeze COC sau când ea reîncepe să utilizeze COC după un interval de pauză în administrare de cel puțin o lună. Acest risc crescut este mare după utilizarea pentru prima dată a unui COC sau reutilizarea (după 4 săptămâni sau un interval mai mare fără contraceptiv), aceluiași sau a unui alt COC. Datele dintr-un studiu extins, prospectiv, de cohortă cu 3-brațe sugerează că acest risc este crescut în principal în primele 3 luni de utilizare.

În general riscul de tromboembolism venos (TEV) la femeile care utilizează contraceptive orale (COC) cu doză mică de estrogen (< 0,05 mg etinilestradiol) este de două până la trei ori mai mare comparativ cu femeile care nu iau contraceptive, care nu sunt gravide iar riscul rămâne mai mic decât cel asociat cu sarcina și nașterea.

TEV poate fi letal (în 1-2% din cazuri).

Tromboembolismul venos (TEV), manifestându-se ca o tromboză venoasă profundă și/sau embolie pulmonară, poate să apară în timpul administrării tuturor COC.

Foarte rar, la femeile utilizatoare de COC, a fost raportată apariția trombozei în alte vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale, cerebrale sau retiniene. Nu există un consens cu privire la apariția acestor evenimente în legătură cu administrarea COC.

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include: edemațierea unei gambe sau de-a lungul unei vene la nivelul gambei, durere sau sensibilitate în gambă care pot fi simțite doar în ortostatism sau în timpul mersului, hipertermie în piciorul afectat, eritem sau paloare a piciorului afectat.

Simptomele embolismului pulmonar (EP) pot include: dificultăți în respirație sau respirație rapidă inexplicabile, apărute brusc; tuse apărută brusc, care ar putea fi cu sânge; durere ascuțită în piept, care poate crește cu respirația profundă; sentiment de anxietate; sensibilitate severă la lumină sau amețală; bătăi rapide sau neregulate ale inimii. Unele dintre aceste simptome (de exemplu, "dificultăți de respirație", "tuse") nu sunt specifice și ar putea fi interpretate greșit ca reacții adverse mai frecvente sau mai puțin severe (de exemplu, infecții ale tractului respirator).

Simptomele evenimentelor arteriale tromboembolice pot include: accident vascular cerebral, ocluzia vasculară sau infarct miocardic (IM). Simptomele unui accident vascular cerebral pot include: senzație de amorțeală sau slăbiciune bruscă a feței, a brațului sau a piciorului, mai ales pe o parte a corpului, confuzie apărută brusc, probleme de vorbire sau de înțelegere; probleme de vedere apărute rapid la unul sau ambii ochi; dificultăți bruște la mers, amețeli, pierderea echilibrului sau a coordonării; dureri de cap severe, instalate rapid sau prelungite, fără o cauză cunoscută, pierderea stării de conștiență sau

leșin, cu sau fără convulsii. Alte semne de ocluzie vasculară pot include: durere bruscă, umflarea și modificări de culoare în albastru deschis a unei extremități; abdomen acut.

Simptomele IM pot include: durere, disconfort, presiune, greutate, senzație de stoarcere sau de plenitudine în piept, braț sau sub stern; disconfort care iradiază în spate, maxilar, gât, braț, stomac; plenitudine, indigestie sau senzație de sufocare; transpirație, greață, vărsături sau amețeli; slăbiciune extremă, anxietate sau dificultăți în respirație; bătăi de inimă rapide sau neregulate.

Simptomele evenimentelor arteriale tromboembolice pot fi letale.

Evenimentele arteriale tromboembolice pot pune viața în pericol sau pot avea o evoluție letală.

Potențialul crescut de risc sinergic trebuie luat în considerare la femeile care prezintă o combinație de factori de risc sau o severitate crescută pentru un factor de risc individual.

Acest risc individual crescut poate fi mai mare decât riscul cumulat al mai multor factori. Diane-35 nu trebuie prescris în cazul unei evaluări negative risc-beneficiu (vezi pct. 4.3).

Nu există un consens în ceea ce privește rolul posibil al varicelor venoase și tromboflebitei superficiale în tromboembolismul venos.

Trebuie avut în vedere riscul crescut al tromboembolismului în perioada postpartum (vezi pct. 4.6).

Factorii biochimici care pot indica o predispoziție ereditară sau dobândită pentru tromboza venoasă sau arterială includ rezistența la proteina C activată (PCA), hiperhomocisteinemia, deficitul de antitrombină III, deficitul de proteină C, deficitul de proteină S, anticorpii antifosfolipide (anticorpi anticardiolipină, anticoagulant lupic).

Când se ia în considerare raportul risc/beneficiu, medicul trebuie să țină cont de faptul că tratamentul adecvat al unei afecțiuni poate reduce riscul asociat de tromboză și că riscul asociat cu sarcina este mai mare decât cel asociat cu utilizarea COC cu doză mică (< 0,05 mg etinilestradiol).

#### *Tumori*

Cel mai important factor de risc al cancerului de col uterin este infecția cronică cu virusul papilomului uman (HPV). Câteva studii epidemiologice au demonstrat că utilizarea COC pe termen lung poate contribui suplimentar la acest risc crescut, dar există în continuare controverse referitoare la gradul în care acest risc crescut poate fi atribuit altor efecte, ca de exemplu screening - ul cervical și comportamentul sexual, inclusiv utilizarea contraceptivelor de barieră.

O metaanaliză din 54 de studii epidemiologice a raportat că există o mică creștere a riscului relativ (RR = 1,24) de a avea cancer de sân diagnosticat la femeile care utilizează în mod curent COC. Riscul suplimentar scade gradat în cursul celor 10 ani după întreruperea utilizării COC. Deoarece cancerul de sân este rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, numărul suplimentar de cazuri de cancer de sân diagnosticate la femeile care utilizează în mod curent și de curând COC este mic în comparație cu riscul general de cancer de sân. Aceste studii nu aduc dovezi de cauzalitate. Creșterea riscului se poate datora unei diagnosticări precoce a cancerului de sân la femeile care utilizează COC, efectelor biologice ale COC sau a unei combinații a ambelor. Cancerul de sân diagnosticat la femeile care au folosit vreodată COC tinde să fie mai puțin avansat clinic decât cancerul diagnosticat la femeile care nu au utilizat COC.

În cazuri rare, la femeile care utilizează COC, au fost raportate tumori hepatice benigne și mult mai rar tumori hepatice maligne. În cazuri izolate, aceste tumori au condus la hemoragii intraabdominale care au pus viața în pericol. O tumoră hepatică trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial atunci când apar dureri severe în abdomenul superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intraabdominală la femeile care utilizează COC.

Tumorile maligne pot pune viața în pericol sau pot avea o evoluție letală.

#### *Alte situații*

Femeile cu hipertrigliceridemie sau antecedente heredocolaterale pot prezenta un risc crescut de pancreatită în cazul în care utilizează COC.

Cu toate că au fost raportate creșteri mici ale tensiunii arteriale la multe femei care utilizează COC sau Diane-35, creșterile relevante din punct de vedere clinic sunt rare. Totuși, dacă pacienta dezvoltă hipertensiune arterială persistentă, semnificativă din punct de vedere clinic în timpul utilizării COC, este prudent ca medicul să decidă întreruperea administrării COC și să trateze hipertensiunea arterială. Când este necesar, utilizarea COC poate fi reluată dacă prin tratament antihipertensiv s-au obținut valori normale ale tensiunii arteriale.

Următoarele afecțiuni au fost raportate că apar sau se agravează atât o dată cu sarcina, cât și cu utilizarea COC, dar dovada unei asocieri cu utilizarea COC nu este clară: icter și/sau prurit legate de colestază; litiază biliară; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindromul hemolitic uremic; coreea Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului prin otoscleroză.

În cazul femeilor cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau accentua simptomele angioedemului.

Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării COC până când markerii funcțiilor hepatice revin la normal. Reapariția icterului colestatic care a apărut prima dată în timpul sarcinii sau al administrării anterioare de steroizi sexuali necesită întreruperea administrării COC.

Deși COC pot avea efecte asupra rezistenței periferice la insulină și asupra toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă a necesității de a modifica regimul terapeutic la pacientele cu diabet zaharat care utilizează COC cu doză mică (conținând < 0,05 mg etinilestradiol). Totuși, femeile cu diabet zaharat trebuie monitorizate cu atenție în timpul administrării COC.

Boala Crohn și colita ulcerosă au fost asociate cu utilizarea COC.

#### *Tulburări psihice*

Stările depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportamentul suicidar și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de schimbări de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

#### *Meningiom:*

Apariția meningioamelor (individuale și multiple) a fost raportată în asociere cu utilizarea acetatului de ciproteronă, în special în doze crescute, de 25 mg și mai mari și în cazul unei durate prelungite de utilizare (vezi pct. 5.1). Dacă un pacient este diagnosticat cu meningiom, orice tratament care conține ciproteronă, inclusiv Diane-35, trebuie oprit ca măsură de precauție.

Cloasma poate să apară ocazional, mai ales la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timpul administrării COC.

Dacă la femeile care au hirsutism, simptomele au apărut recent ori s-au accentuat considerabil, cauza (tumoare producătoare de androgeni, defect enzimatic la nivelul suprarenalelor) trebuie clarificată prin diagnostic diferențial.

Fiecare drajeu din acest medicament conține lactoză.

Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază totală sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **Examen/consult medical**

Trebuie efectuate o anamneză și un examen medical complet înainte de începerea sau reluarea administrării Diane-35, ținând cont de contraindicații (pct. 4.3) și atenționări; acestea trebuie repetate periodic. De asemenea, evaluarea medicală periodică este importantă deoarece contraindicațiile (de exemplu, un atac ischemic tranzitoriu etc.) sau factorii de risc (de exemplu, antecedente heredocolaterale de tromboză arterială sau venoasă) pot să apară pentru prima dată în timpul



administrării Diane-35. Frecvența și natura acestor evaluări trebuie să se bazeze pe ghidurile practice stabilite și adaptate individual, dar, în general, trebuie să includă măsurarea tensiunii arteriale, examenul sânilor, abdomenului și organelor pelvine, incluzând citologia cervicală.

**Femeile trebuie avertizate că medicamentele precum este Diane-35** nu le protejează împotriva infecției cu HIV (SIDA) și a altor boli cu transmitere sexuală.

#### **Eficacitate redusă**

Efectul contraceptiv al Diane-35 poate fi redus în cazul omiterii unui drajeu (vezi pct. **Cum se administrează drajeurile omise**), tulburărilor gastrointestinale (vezi pct. **Sfaturi în caz de tulburări gastrointestinale**) sau al medicației concomitente (vezi pct. 4.5).

#### **Controlul redus al ciclului menstrual**

În timpul administrării COC pot să apară sângerări neregulate (pete sau sângerări intermenstruale) în special în cursul primelor luni de utilizare. De aceea, evaluarea oricărei sângerări neregulate este semnificativă doar după un interval de adaptare de aproximativ 3 cicluri.

Dacă sângerările neregulate persistă sau apar după cicluri anterioare regulate, trebuie luate în considerare cauze ne hormonale și sunt indicate măsuri adecvate de diagnostic care să excludă prezența malignității sau a unei sarcini. Acestea pot include chiuretajul biopsic.

La unele femei, sângerarea de întrerupere poate să nu apară în intervalul fără drajeuri. Dacă COC au fost administrate conform recomandărilor de la punctul **Doze și mod de administrare**, este puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Totuși, dacă COC nu au fost administrate conform acestor recomandări înainte de prima sângerare de întrerupere care nu apare sau dacă două sângerări de întrerupere nu apar, trebuie exclusă prezența unei sarcini înainte de a continua administrarea COC.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### *Influența altor medicamente asupra Diane-35*

Pot să apară interacțiuni cu medicamente inductoare enzimatic, ceea ce poate duce la creșterea clearance-ului hormonilor sexuali și poate determina sângerări de întrerupere și/sau eșecul efectului contraceptiv. Femeile care urmează un tratament cu oricare dintre aceste medicamente trebuie să utilizeze temporar o metodă de barieră suplimentar utilizării Diane-35 sau să aleagă o altă metodă contraceptivă. Trebuie utilizată o metodă de barieră în timpul administrării concomitente a medicamentului și timp de 28 de zile după întreruperea acestuia. Dacă perioada de utilizare a metodei de barieră se prelungește după terminarea blisterului Diane-35, următorul blister trebuie început fără intervalul de pauză obișnuit.

#### *Substanțe care cresc clearance-ul Diane -35 (reducerea eficacității Diane-35 de către inductori enzimatici), de exemplu:*

Fenitoină, barbiturice, primidonă, carbamazepină, rifampicină și, de asemenea, posibil oxcarbazepină, topiramatul, felbamat, ritonavir, griseofulvină și preparate care conțin sunătoare (*Hypericum Perforatum*).

#### *Substanțe cu efect variabil asupra clearance-ului Diane-35, de exemplu:*

Când sunt administrate concomitent cu Diane-35, mulți inhibitori de protează HIV/HCV și inhibitori de non-nucleozid revers transcriptază, pot crește sau pot scădea concentrațiile plasmatice de estrogen sau progesteron. Aceste modificări pot fi în unele cazuri relevante clinic.

#### *Interacțiuni farmacodinamice*

În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți tratați pentru infecții cu virusul hepatitei C (VHC) cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, împreună cu sau fără ribavirin, creșteri ale valorilor transaminazelor (ALAT) de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN) au apărut semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt contraceptive hormonale combinate (CHC). În plus, și la pacienții la care se administrează

glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, au fost observate creșteri ale ALAT la femeile care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt CHC (vezi pct. 4.3).

De aceea, pacientele care utilizează Diane-35 trebuie să treacă la o metodă contraceptivă alternativă (cum ar fi, contraceptive cu conținut numai de progestogen sau metode contraceptive non-hormonale) înainte de începerea regimului de tratament cu aceste combinații de medicamente. Diane-35 poate fi reluat după două săptămâni de la încheierea tratamentului cu aceste combinații de medicamente.

#### *Substanțe care scad clearance-ul CHC (inductori enzimatici)*

Relevanța clinică a interacțiunilor potențiale cu inductori enzimatici rămân necunoscute.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 poate crește nivelele plasmatice de estrogeni sau progesteron sau amândouă.

Doze de etoricoxib de 60 până la 120 mg/zi au arătat creșterea nivelelor de etinilestradiol de 1,4 până la 1,6 ori, respectiv când sunt administrate concomitent cu contraceptivele hormonale combinate care conțin 0,035 mg etinilestradiol.

#### *Efectul combinațiilor cu estrogen/progesteron asupra altor medicamente*

Combinațiile cu estrogen/progesteron precum este Diane-35 pot să interfere cu metabolizarea altor medicamente. Ca urmare, concentrațiile plasmatice și tisulare pot crește (de exemplu ciclosporina) sau descrește (de exemplu, lamotrigina).

Datele clinice sugerează că etinilestradiolul inhibă clearance-ul substraturilor CYP1A2 care conduce la o creștere ușoară (de exemplu, teofilină) sau moderată (de exemplu, tizanidină) a concentrației plasmatice a acestora.

#### **Alte interacțiuni**

Analize de laborator

Administrarea medicamentelor precum este Diane-35 poate influența rezultatele anumitor teste de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcției hepatice, ai funcției tiroidiene, ai funcției suprarenale și ai funcției renale, concentrațiile plasmatice ale proteinelor (transportoare), de exemplu, globulina care leagă glucocorticoizii și fracțiunile lipidice/lipoprotidice, parametrii metabolismului glucidic, parametrii coagulării și ai fibrinolizei. În general, modificările rămân în limitele normale de laborator.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### **Sarcina**

Administrarea Diane-35 este contraindicată în timpul sarcinii. Dacă în timpul tratamentului cu Diane-35 apare sarcina, administrarea trebuie întreruptă imediat (vezi pct.5.3).

##### **Alăptarea**

De asemenea, administrarea Diane-35 este contraindicată în timpul alăptării. Acetatul de ciproteronă se secretă în lapte. Aproximativ 0,2% din doza maternă va ajunge la nou-născut prin lapte, corespunzător unei doze de aproximativ 1 μg/kg. În timpul alăptării, 0,02% din doza zilnică maternă de etinilestradiol ar putea fi secretată prin lapte.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Diane-35 nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate la Diane-35 sunt greață, dureri abdominale, creștere în greutate, dispoziție depresivă, modificarea dispoziției, durere la nivelul sânului, sensibilitate a sânului. Acestea apar la  $\geq 1\%$  dintre utilizatoare.

Există un risc crescut de tromboembolism pentru toate femeile care utilizează Diane-35 (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Clasificarea pe organe, aparate și sisteme (Convenția MedDRA privind frecvența)	Frecvente ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1.000$ și $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1.000$ )	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări oculare			intoleranță la lentilele de contact	
Tulburări gastrointestinale	greață, durere abdominală	vărsături, diaree		
Tulburări ale sistemului imunitar			reacții de hipersensibilitate	Exacerbarea simptomelor angioedemului ereditar sau dobândit
Investigații diagnostice	creștere în greutate		scădere în greutate	
Tulburări metabolice și de nutriție		retenție hidrică		
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	migrenă		
Tulburări psihice	stare depresivă, modificări ale stării de dispoziție	scăderea libidoului	creșterea libidoului	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	durere la nivelul sânului, sensibilitate a sânului	hipertrofie mamară	scurgeri vaginale, scurgeri mamare	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		erupție cutanată, urticarie	eritem nodos, eritem polimorf	
Tulburări vasculare			tromboembolie	Creșterea tensiunii arteriale

\* A fost utilizată convenția MedDRA privind frecvența (versiunea 12.0). Sinonimele sau afecțiunile înrudite nu sunt trecute în tabel, dar trebuie de asemenea luate în considerare.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Un risc crescut de evenimente trombotice arteriale și venoase și tromboembolice, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară a fost observat la femeile care utilizează CHC, care sunt discutate mai detaliat la pct. 4.4

Următoarele reacții adverse grave raportate la femeile care utilizează CHC sunt discutate la pct 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”.

- tulburări tromboembolice venoase;

- tulburări tromboembolice arteriale;
- hipertensiune arterială;
- tumori hepatice;
- apariția sau deteriorarea stării pentru care asocierea cu utilizarea COC nu este concludentă: boala Crohn, colita ulcerativă, epilepsie, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coreea Sydenham, sindromul hemolitic uremic, icter colestatic;
- cloasma;
- tulburări acute sau cronice ale funcției hepatice care pot necesita întreruperea utilizării COC până când markerii funcției hepatice ajung la valori normale;
- în cazul femeilor cu angioedem ereditar, estrogenii exogeni pot induce sau accentua simptomele angioedemului.

Frecvența diagnosticului de cancer mamar este foarte ușor crescută în rândul utilizatoarelor de COC. Cancerul de sân este rar la femeile sub 40 de ani, iar creșterea este mică în raport cu riscul general de cancer de sân. Legătura de cauzalitate cu utilizarea de COC este necunoscută. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.3 și 4.4.

#### *Interacțiuni*

Sângerări neașteptate și/sau eșecul contraceptiv pot rezulta din interacțiunile altor medicamente (inductori enzimatici) cu contraceptivele orale (vezi pct. 4.5) .

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Nu au existat raportări de reacții adverse severe în caz de supradozaj. Simptomele care pot să apară în acest caz sunt: greață, vărsături și sângerări. Sângerările pot să apară chiar la fete înainte de menarhă, dacă ele iau accidental acest medicament. Nu există antidot și tratamentul ulterior trebuie să fie simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: hormoni sexuali și modulatori ai sistemului genital, antiandrogeni și estrogeni, combinații, codul ATC: G03HB01.

Unitatea pilosebacee - formată din glanda sebacee și din foliculul pilos – este o componentă a pielii sensibilă la androgeni. Acneea, seboreea, hirsutismul și alopecia androgenică sunt situații clinice care apar ca urmare a anomaliilor acestui organ țintă care pot fi determinate de o sensibilitate crescută sau de concentrații plasmatice mari ale androgenilor. Ambele substanțe care intră în componența *Diane-35* au o influență benefică asupra hiperandrogeniei. Acetatul de ciproteronă este un antagonist competitiv pe receptorii androgenici, are efecte inhibitorii asupra procesului de sintetizare a androgenului în celulele țintă și duce la scăderea concentrației plasmatice de androgen prin intermediul unui efect antigonadotrop. Acest efect antigonadotrop este amplificat de etinilestradiol care reglează și

sinteza globulinei care leagă hormonii sexuali (SHBG) în plasmă. Astfel, scade în circulație cantitatea de androgen liber și disponibil biologic.

Tratamentul cu Diane-35 duce, de obicei după 3 - 4 luni de tratament, la vindecarea erupției acneice existente. Îngrășarea excesivă a părului și a pielii dispare, în general, mai repede. Căderea părului, care însoțește adesea seboreea, este diminuată. La femeile care prezintă forme ușoare de hirsutism, manifestată în special printr-o pilozitate facială ușor crescută rezultatele nu apar decât după câteva luni de utilizare.

Diane-35 are și acțiune contraceptivă. Nu trebuie administrat femeilor doar pentru contracepție, dar trebuie recomandat femeilor care necesită un tratament pentru afecțiunile androgen-dependente descrise anterior.

### Meningiom

Pe baza rezultatelor unui studiu epidemiologic de cohortă desfășurat în Franța, s-a observat o asocieră dependentă de doză cumulativă între acetatul de ciproteronă și meningiom. Acest studiu s-a bazat pe date provenite de la Casa de asigurări de sănătate franceză (CNAM) și a inclus o populație de 253777 femei care utilizează ciproteronă 50-100 mg comprimate. Incidența meningiomului tratat chirurgical sau prin radioterapie a fost comparată între femeile expuse la acetat de ciproteronă în doză mare (doză cumulativă  $\geq 3$  g) și femeile cu expunere limitată la acetatul de ciproteronă (doză cumulativă  $< 3$  g). A fost demonstrată o relație între reacție și doză cumulativă.

Doză cumulativă de acetat de ciproteronă	Rata incidenței (la pacient-ani)	RRadj (ÎÎ 95%) <sup>a</sup>
Expunere limitată ( $< 3$ g)	4,5/100000	Ref.
Expunere la $\geq 3$ g	23,8/100000	6,6 [4,0-11.1]
12 g până la 36 g	26/100000	6,4 [3,6-11,5]
36 g până la 60g	54,4/100000	11,3 [5,8-22,2]
Peste 60 g	129,1/100000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> Ajustat pe baza vârstei ca variabilă dependentă de timp și a aportului de estrogen la includere

De exemplu, o doză cumulativă de 12 g poate corespunde cu un an de tratament cu doza de 50 mg/zi timp de 20 de zile în fiecare lună.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Acetatul de ciproteronă

#### *Absorbție*

După administrarea orală acetatul de ciproteronă este rapid și complet absorbit. Concentrația plasmatică maximă de 15 ng acetat de ciproteronă/ml este atinsă după 1,6 ore după ingerarea unei singure doze. Biodisponibilitatea este de aproximativ 88%.

#### *Distribuție*

Acetatul de ciproteronă se leagă aproape în totalitate de albuminele plasmatică. Numai 3,5-4,0% din cantitatea totală a medicamentului din plasmă este nelegată. Etinilestradiolul crește SHBG dar nu influențează legarea acetatului de ciproteronă de proteinele plasmatică. Volumul aparent de distribuție al acetatului de ciproteronă este de aproximativ  $986 \pm 437$  l.

#### *Metabolizare*

Acetatul de ciproteronă este metabolizat aproape în totalitate. Metabolitul principal în plasmă a fost identificat ca fiind 15  $\beta$ -HO-CPA care se formează prin intermediul enzimei CYP3A4 a citocromului P450. Clearance-ul plasmatic este de aproximativ 3,6 ml/min și kg.

#### *Eliminare*

Concentrația plasmatică a acetatului de ciproteronă scade în două faze caracterizate prin timpi de înjumătățire plasmatică de 0,8 ore, respectiv de 2,3 zile. Acetatul de ciproteronă este excretat în

principal sub formă nemodificată. Metaboliții săi se excretă prin urină și bilă într-o proporție de 1:2. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 1,8 zile.

#### *Condiții la starea de echilibru*

Farmacocinetica acetatului de ciproteronă nu este influențată de concentrațiile SHBG. După administrarea zilnică, concentrația plasmatică a medicamentului crește de aproximativ 2,5 ori ajungând la starea de echilibru în a doua jumătate a ciclului de tratament.

#### Etinilestradiol

In vitro, etinilestradiolul este un inhibitor reversibil al CYP2C19, CYP1A1 și CYP1A2, precum și un inhibitor bazat pe mecanism al CYP3A4/5, CYP2C8 și CYP2J2.

#### *Absorbție*

Etinilestradiolul administrat oral este absorbit rapid și complet. Concentrația plasmatică maximă de aproximativ 71 pg/ml este atinsă după 1,6 ore. În timpul absorbției și după primul pasaj hepatic, etinilestradiolul este intens metabolizat, determinând o biodisponibilitate orală medie de aproximativ 45% cu largi variații individuale de aproximativ 20-65%.

#### *Distribuție*

Etinilestradiolul se leagă în proporție mare, dar nespecific de albumina plasmatică (aproximativ 98%) și induce o creștere a concentrației plasmatică de SHBG. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 2,3-8,6 l/kg.

#### *Metabolizare*

Etinilestradiolul este supus conjugării presistemice atât în mucoasa intestinului subțire cât și la nivelul ficatului. Etinilestradiolul este metabolizat în principal prin hidroxilare aromatică dar se formează o varietate de metaboliți hidroxilați și metilați care sunt atât metaboliți liberi cât și glucuronoconjugați și sulfatați. Clearance-ul plasmatic este de aproximativ 2,3-7 ml/min/ kg.

#### *Eliminare*

Concentrația plasmatică a etinilestradiolului scade în două faze caracterizate prin timpi de înjumătățire plasmatică de aproximativ 1-2 ore, respectiv 10-20 de ore. Medicamentul nemodificat nu este excretat. Metaboliții etinilestradiolului sunt excretați urinar și biliar într-o proporție de 4:6. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 1 zi.

#### *Condiții la starea de echilibru*

Starea de echilibru este atinsă în a doua jumătate a ciclului de tratament când concentrația plasmatică a medicamentului este mai mare cu 60% comparativ cu doza unică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Etinilestradiol*

Profilul de toxicitate al etinilestradiolului este bine cunoscut. Nu sunt date non-clinice semnificative pentru medicul care prescrie, care să ofere informații suplimentare privitor la siguranța administrării, cu excepția celor deja incluse la alte puncte referitoare la informațiile despre medicament.

#### *Acetat de ciproteronă*

#### *Toxicitatea sistemică*

Datele preclinice, bazate pe studii convenționale de toxicitate cu doze repetate, nu evidențiază vreun risc specific la om.

#### *Embriotoxicitate / efecte teratogene*

Studiile de embriotoxicitate utilizând asocierea celor două substanțe active nu au arătat vreun efect care să indice potențialul teratogen în timpul organogenezei, înainte de dezvoltarea organelor genitale

externe. Administrarea acetatului de ciproteronă în timpul fazei de diferențiere hormono-dependentă a organelor genitale a determinat apariția semnelor de feminizare la fete de sex masculin, după doze mari. Observarea nou-născuților băieți care au fost expuși în uter la acetat de ciproteronă nu a arătat niciun semn de feminizare. Totuși, sarcina este o contraindicație pentru utilizarea Diane-35.

#### *Genotoxicitate și carcinogenitate*

Studiile de primă linie de genotoxicitate recunoscute au dat rezultate negative în cazul acetatului de ciproteronă. Totuși, testele ulterioare au arătat că acetatul de ciproteronă este capabil să determine complexe de incluziune în ADN (și o creștere în activitatea de refacere a ADN-ului) în celulele hepatice la șobolan și la maimuță și, de asemenea, în hepatocitele umane proaspăt izolate. La câine, valoarea complexelor de incluziune în ADN în celulele hepatice a fost extrem de scăzută.

Acest complex de incluziune în ADN apare la o expunere sistemică care poate apărea la regimuri care utilizează dozele recomandate pentru acetatul de ciproteronă. În cazul tratamentului cu acetat de ciproteronă, consecințele *in vivo* au fost incidența crescută a leziunilor hepatice focale, posibil pre-neoplazice, în care enzimele celulare au fost modificate la femelele de șobolan și o creștere a frecvenței mutațiilor la șobolanii transgenici purtători de genă bacteriană ca țintă a mutației.

Până în prezent, studiile clinice și epidemiologice bine conduse nu susțin o incidență crescută a tumorilor hepatice la om. Nici studiile privind carcinogenitatea acetatului de ciproteronă la rozătoare nu au oferit dovezi de potențial carcinogenic specific.

Totuși, trebuie avut în vedere că steroizii sexuali pot promova creșterea anumitor țesuturi și tumori dependente de hormoni.

În ansamblu, rezultatele disponibile nu ridică nicio obiecție privind utilizarea Diane-35 la om, dacă acesta este utilizat în conformitate cu instrucțiunile pentru indicațiile oferite și în doza recomandată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

*Lactoză monohidrat*

*Amidon de porumb*

*Talc*

*Povidonă K25*

*Stearat de magneziu*

#### *Strat de drajefiere*

*Zahăr*

*Povidonă K90*

*Macrogol 6000*

*Carbonat de calciu*

*Talc*

*Ceară Montanglicol*

*Glicerol 85%*

*Dioxid de titan (E171)*

*Oxid galben de fer (E172)*

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Nu sunt necesare condiții speciale pentru păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din PVC/Al cu 21 de drajeuri.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Nu sunt necesare.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG,  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Germania

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12690/2019/01

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2019

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.