Diane-35

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Diane-35, 2 mg / 0,035 mg comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

21 comprimés beige contenant des hormones :
Chaque comprimé enrobés contient 2,0 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Excipients à effet notoire: lactose monohydraté 30,965 mg et saccharose 19,371 mg.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme, chez les femmes en âge de procréer.
Pour le traitement de l'acné, Diane-35 doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.
Dans la mesure où Diane-35 est également un contraceptif hormonal, il ne doit pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.3).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Comment prendre Diane-35 ?

Diane-35 doit être pris régulièrement pour obtenir l'efficacité thérapeutique et la protection contraceptive attendues. La contraception hormonale précédemment utilisée doit être arrêtée. Le schéma d'administration de Diane-35 est identique au schéma usuel de la plupart des contraceptifs oraux combinés. Les mêmes directives de prise doivent donc être suivies. Les contraceptifs oraux combinés sont associés à un taux d'échec de l'ordre de 1 % par an lorsqu'ils sont correctement utilisés. La prise irrégulière de Diane-35 peut donner lieu à des saignements intermenstruels et peut nuire à sa fiabilité thérapeutique et contraceptive.

Les comprimés doivent être pris à peu près à la même heure chaque jour, si nécessaire avec un peu de liquide, dans l'ordre indiqué sur l'emballage. Pendant 21 jours consécutifs, un comprimé doit être pris chaque jour. Ensuite, la plaquette doit être entamée après un intervalle de 7 jours sans comprimés. Au cours de cet intervalle, on observe habituellement une hémorragie de privation. Les saignements débutent le plus souvent 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et ne se terminent pas nécessairement avant d'entamer la plaquette suivante.

Comment commencer à prendre Diane-35 ?

- Pas d'utilisation antérieure d'un contraceptif hormonal (au cours du mois précédent)

La prise des comprimés doit débuter le premier jour du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le premier jour de ses menstruations). Il est également possible de débuter entre le 2e et le 5e jour mais il est alors recommandé, durant le premier cycle, d'utiliser également une méthode supplémentaire par barrière pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

- Relais d'une autre méthode contraceptive combinée (contraceptif oral combiné, anneau vaginal ou patch transdermique)

La femme doit débuter la prise de Diane-35 de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé contenant des hormones de son COC précédent mais, au plus tard, le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimés (ou l'intervalle de comprimés sans hormones) du COC précédent. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, prendre le 1er comprimé de Diane-35 le jour du retrait du dernier anneau ou patch d'un emballage pour un cycle ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

- Relais d'un contraceptif exclusivement progestatif (minipilule, injectable, implant) ou après un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif

La femme peut passer de la minipilule à Diane-35 à tout moment (d'un implant le jour de son retrait, d'un injectable au moment prévu pour l'injection suivante), mais dans tous ces cas, on doit lui conseiller d'utiliser en plus une contraception de barrière pendant les 7 premiers jours de prise de comprimés.

- Après un avortement du premier trimestre

La femme peut débuter immédiatement. Dans ce cas, elle ne doit prendre aucune mesure contraceptive supplémentaire.

- Après un accouchement ou un avortement du 2ème trimestre

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

On conseille de débuter entre le 21ème et le 28ème jour après l'accouchement ou après l'avortement. Si une femme commence plus tard, on doit lui conseiller d'utiliser en plus une contraception de barrière les 7 premiers jours de prise de comprimés. S'il y a déjà eu des rapports sexuels, une grossesse éventuelle doit être exclue avant que la femme ne commence Diane-35 ou bien il faut attendre les premières règles.

Que faire en cas d'oubli de comprimés

Si la patiente est **moins de 12 heures** en retard pour prendre un comprimé, la fiabilité contraceptive n'est pas diminuée. La femme doit prendre le comprimé dès qu'elle y pense et les comprimés suivants au moment habituel.

Si elle est **plus de 12 heures** en retard pour prendre un comprimé, la fiabilité contraceptive peut être diminuée. En cas de comprimés oubliés il faut se conformer aux 2 principes de base suivants :

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. Il est nécessaire de prendre des comprimés pendant 7 jours consécutifs pour obtenir une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien.

Par conséquent, pour la pratique, les conseils suivants peuvent être donnés :

semaine 1
La patiente doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite elle continue à prendre les comprimés suivants au moment habituel. En outre, une méthode de barrière, comme p.ex. un préservatif, doit être utilisée au cours des 7 jours suivants. S'il y a eu des rapports sexuels dans les 7 jours précédents, il faut considérer la possibilité d'une grossesse. Plus grand est le nombre de comprimés oubliés et plus on approche de l'intervalle normal sans comprimés, plus grand est le risque de grossesse.

semaine 2
La patiente doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite, elle continue à prendre les comprimés suivants au moment habituel. A condition que la femme ait pris ses comprimés correctement pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire. Cependant, s'il n'en était pas ainsi ou si elle a oublié plus d'un comprimé, on conseillera à la femme de prendre des précautions supplémentaires pendant 7 jours.

semaine 3
Le risque d'une fiabilité réduite est grand en raison de l'approche de l'intervalle sans comprimés. Cependant, en modifiant le schéma de prise, on

peut encore éviter une diminution de la protection contraceptive. Si la femme se tient à une des 2 options suivantes, aucune précaution contraceptive supplémentaire n'est nécessaire, à condition que dans les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, la femme ait pris tous ses comprimés correctement. S'il n'en était pas ainsi on conseillera à la femme de suivre la première option et également de prendre des mesures supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. La patiente doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite elle continue à prendre les comprimés suivants au moment habituel. Elle doit commencer la plaquette suivante immédiatement après avoir terminé la plaquette en cours, donc sans pause entre les plaquettes. Il est peu probable que la patiente aura une hémorragie de privation avant la fin de la deuxième plaquette, mais les jours où elle prend des comprimés, elle peut avoir du spotting ou une hémorragie de rupture.

2. On peut également conseiller à la femme d'arrêter la prise des comprimés de la plaquette en cours. Elle observe alors un intervalle sans comprimés de 7 jours au plus, (y compris les jours où elle a oublié des comprimés) et ensuite elle continue avec la plaquette suivante.

Si la femme a oublié des comprimés et qu'au cours du prochain intervalle normal sans comprimés elle ne présente pas d'hémorragie de privation, il faut considérer la possibilité d'une grossesse.

Que faire en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères, il est possible que l'absorption soit incomplète et il est nécessaire d'adopter des mesures contraceptives supplémentaires.

Si des vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, il convient de suivre les mêmes recommandations qu'en cas d'oubli d'un comprimé, comme indiqué à la rubrique « Que faire en cas d'oubli de comprimés ». Si la femme veut éviter de modifier son calendrier normal de prise des comprimés, elle devra prélever
le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) dans une autre plaquette.

Durée d'utilisation

La durée du traitement dépend de la sévérité des symptômes androgénisants et de leur réponse au traitement. Généralement, le traitement doit se poursuivre pendant plusieurs mois. Trois mois au moins sont nécessaires pour obtenir une amélioration des symptômes. L'acné et la séborrhée réagissent habituellement plus rapidement que l'hirsutisme. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

Si les symptômes réapparaissent quelques semaines ou quelques mois après l'arrêt de Diane-35, on peut recommencer un traitement par Diane-35. Lors de la réinstauration de Diane-35 (après un intervalle sans pilule de 4 semaines ou plus), il faut tenir compte du risque accru de thrombo-embolie veineuse (TEV) (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Informations supplémentaires concernant les populations particulières

Population pédiatrique
Diane-35 est uniquement indiqué après l'apparition des premières règles.

Patientes gériatriques
Sans objet. Diane-35 n'est pas indiqué après la ménopause.

Patientes souffrant d'insuffisance hépatique
Diane-35 est contre-indiqué chez les femmes souffrant d'une maladie hépatique grave tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas normalisées. Voir aussi la rubrique 4.3 Contre-indications.

Patientes souffrant d'insuffisance rénale
Diane-35 n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. D'après les données disponibles, il n'est pas nécessaire d'adapter le traitement dans cette population.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

Les préparations à base de combinaisons œstrogènes/progestatifs ne doivent pas être administrées en présence d'une des situations décrites ci-dessous. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois pendant son utilisation, il convient de cesser immédiatement la prise du produit.

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Utilisation concomitante d'un autre contraceptif hormonal (voir rubrique 4.1)
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, p. ex.) ou de prodromes (angor et accident ischémique transitoire, p. ex.)
- Présence ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC)
- Présence d'un facteur de risque sévère ou de facteurs de risque multiples de thrombose veineuse ou artérielle (voir rubrique 4.4) tels que :
- diabète avec symptômes vasculaires
- hypertension artérielle sévère
- dyslipoprotéinémie sévère
- Prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique)
- Anamnèse de migraine avec symptômes neurologiques focaux.
- Pathologie hépatique sévère aussi longtemps que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés.
- Présence ou antécédents de tumeur hépatique (bénigne ou maligne).
- Présence ou suspicion de pathologie maligne influencée par les stéroïdes sexuels (par ex. des organes génitaux ou du sein).
- Hémorragies vaginales dont la cause n'a pas pu être élucidée.
- Méningiome ou antécédents de méningiome.
- Présence ou suspicion de grossesse.
- Allaitement.

Diane-35 ne convient pas aux patients de sexe masculin.

Diane-35 est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et du dasabuvir, des médicaments contenant du glécaprévir/pibrentasvir ou du sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Diane-35 est composé d'un progestatif, l'acétate de cyprotérone, et d'un estrogène, l'éthinylestradiol, et est administré pendant 21 jours au cours de chaque cycle menstruel. Sa composition est similaire à celle d'un contraceptif oral combiné (COC). L'expérience clinique et épidémiologique sur les combinaisons œstrogènes/progestatifs comme Diane-35 repose principalement sur les contraceptifs oraux combinés (COC). Les mises en garde suivantes concernant l'utilisation de COC sont dès lors également valables pour Diane-35.

Durée d'utilisation
Trois mois au moins sont nécessaires pour obtenir une amélioration des symptômes. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement par le médecin traitant (voir rubrique 4.2).

Mises en garde

Si l'un(e) des affections/ facteurs de risque mentionnés ci-dessous est présent(e), les bénéfices de l'utilisation de Diane-35 doivent être évalués de façon individuelle au regard des risques possibles pour la patiente et discutés avec elle avant qu'elle ne décide de commencer à utiliser Diane-35. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de survenue pour la première fois de l'une de ces affections ou de l'un de ces facteurs de risque, la patiente doit contacter son médecin. Le médecin devra alors décider s'il est nécessaire d'interrompre l'utilisation de Diane-35.

Troubles vasculaires

- L'utilisation de Diane-35 est associée à une augmentation du risque thromboembolique veineux comparé à une non-utilisation. Le sur-risque d'événements thromboemboliques veineux (ETV) est maximal au cours de la première année d'utilisation de Diane-35 ou lorsque la patiente reprend son traitement ou lorsqu'elle l'utilise après un intervalle sans pilule d'au moins un mois. Une TEV peut menacer le pronostic vital ou avoir une issue fatale (dans 1 à 2 % des cas).
- Les études épidémiologiques ont montré que l'incidence des ETV est 1,5 à 2 fois plus élevée chez les utilisatrices de Diane-35 que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel et pourrait être similaire au risque observé avec les COC contenant du désogestrel / du gestodène / de la drospérinone.
- Une thrombo-embolie veineuse (TEV), se manifestant sous la forme d'une thrombose veineuse profonde et/ou d'une embolie pulmonaire, peut survenir pendant l'utilisation de toute COC.
- Le risque thromboembolique veineux augmente dans les cas suivants :

- âge ;
- tabagisme (le risque est d'autant plus élevé que le tabagisme est important et l'âge avancé, en particulier après 35 ans. Il doit être fortement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser Diane-35) ;
- antécédents familiaux (événements thromboemboliques veineux survenus dans la fratrie ou chez un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente devra être renvoyée vers un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l'utilisation d'un contraceptif hormonal ;
- immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention sur les jambes ou traumatisme majeur. Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du médicament (au moins quatre semaines à l'avance, en cas de chirurgie programmée) et de ne le reprendre que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si l'utilisation de Diane-35 n'a pas été interrompue à l'avance.
- obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2).

- Il n'existe pas de consensus quant au rôle possible des veines variqueuses et de la thrombophlébite superficielle dans la thrombo-embolie veineuse.
- Il est probable que le groupe des utilisatrices de Diane-35 comprend des patientes à risque cardiovasculaire accru inhérent associé, par exemple, à un syndrome des ovaires polykystiques.
- Les études épidémiologiques ont également montré une association entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et une augmentation du risque de thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).
- Une thrombo-embolie artérielle peut menacer le pronostic vital ou avoir une issue fatale.
- De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont également été signalés ailleurs, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes, chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux.
- Les symptômes d'une thrombose veineuse ou artérielle ou d'un accident vasculaire cérébral peuvent être notamment : douleur et/ou gonflement unilatéral inhabituel de la jambe ; douleur soudaine et sévère dans la poitrine, irradiant ou non dans le bras gauche ; essoufflement soudain ; apparition soudaine d'une toux ; céphalées inhabituelles, sévères, prolongées ; perte soudaine de la vision, partielle ou totale ; diplopie ; troubles du langage ou aphasie ; vertiges ; perte de connaissance avec ou sans convulsions focalisées ; affaiblissement ou engourdissement très marqué touchant subitement un hémicorps ou une partie du corps; troubles moteurs ; douleur abdominale aiguë.

- Le risque de complications thromboemboliques artérielles ou d'accident vasculaire cérébral augmente dans les cas suivants :

- âge ;
- tabagisme (le risque est d'autant plus élevé que le tabagisme est important et l'âge avancé, en particulier après 35 ans. Il doit être fortement recommandé aux femmes de plus de 35 ans de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser Diane-35) ;
- dyslipoprotéinémie ;
- obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2) ;
- hypertension artérielle;
- migraine ;
- valvulopathie cardiaque ;
- fibrillation auriculaire ;
- antécédents familiaux (thrombose artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, la patiente devra être renvoyée vers un spécialiste pour se faire conseiller avant toute décision concernant l'utilisation d'un contraceptif hormonal.

- Chez les femmes présentant plusieurs facteurs de risque ou un facteur de risque individuel très marqué, la possibilité d'une augmentation synergique du risque de thrombose doit être prise en compte. Ce risque accru peut être supérieur à la somme des risques liés aux différents facteurs pris séparément. Diane-35 ne doit pas être prescrit si le rapport risque/bénéfice est négatif (voir Contre-indications).

- Les autres affections médicales qui ont été associées à des événements indésirables vasculaires sont notamment le diabète, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les entéropathies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, p. ex.) et la drépanocytose.
- L'augmentation du risque thromboembolique en période post-partum doit être prise en compte (pour plus d'informations, voir rubrique 4.6).
- L'augmentation de la fréquence ou de la sévérité des migraines au cours de l'utilisation de Diane-35 (pouvant être le signe précurseur d'un AVC) peut constituer un motif d'arrêt immédiat de Diane-35.

Il doit être spécifiquement indiqué aux femmes utilisant Diane-35 de contacter leur médecin en cas de symptômes évoquant une possible thrombose. En cas de thrombose suspectée ou confirmée, l'utilisation de Diane-35 doit être interrompue. Une contraception adéquate doit être instaurée en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumariniques).

Lors de l'évaluation des avantages et des inconvénients, le médecin doit tenir compte du fait qu'un traitement efficace contre une pathologie permet de réduire le risque de thrombose qui lui est associé et que le risque associé à une grossesse est plus élevé que celui associé à un COC faiblement dosé (< 0,05 mg d'éthinylestradiol).

Tumeurs

Le principal facteur de risque de carcinome du col de l'utérus est une infection persistante par le HPV. Certaines études épidémiologiques ont montré que l'utilisation prolongée de COC pourrait contribuer à augmenter ce risque, mais il subsiste des controverses quant à la mesure dans laquelle cette observation pourrait être attribuable à des effets perturbateurs, par exemple frottis cervicaux de dépistage et comportement sexuel, notamment l'utilisation de contraceptifs de type barrière.

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a fait état d'un risque relatif légèrement accru (RR=1,24) de diagnostic de cancer du sein chez les utilisatrices d'un COC. Cette augmentation du risque disparaît progressivement au cours des dix années qui suivent l'arrêt de l'utilisation du COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de diagnostics de cancer du sein chez les utilisatrices d'un COC ou les femmes qui ont utilisé récemment un COC est faible par rapport au risque de cancer du sein sur toute la durée de vie. Ces études ne fournissent aucune preuve de relation de cause à effet. Le schéma de risque accru observé pourrait être la conséquence d'un diagnostic plus précoce des cancers du sein chez les utilisatrices d'un COC, des effets biologiques des COC ou d'une association des deux. On observe une tendance selon laquelle les cas de cancer du sein diagnostiqués chez des femmes qui ont utilisé à un moment donné un COC se trouvent à un stade clinique moins avancé que les cancers diagnostiqués chez des femmes n'ayant jamais utilisé de COC.

On a décrit chez les utilisatrices de COC de rares cas de tumeurs hépatiques bénignes et des cas encore plus rares de tumeurs hépatiques malignes. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont engendré une hémorragie abdominale représentant un danger pour le pronostic vital. Une tumeur hépatique doit être envisagée lors du diagnostic différentiel chez les femmes qui utilisent un COC en cas de douleur intense dans le haut de l'abdomen, d'hypertrophie du foie ou de phénomènes susceptibles d'indiquer une hémorragie abdominale.

Les tumeurs malignes peuvent menacer le pronostic vital ou avoir une issue fatale.

Autres situations

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou avec des antécédents familiaux positifs d'hypertriglycéridémie, l'utilisation de COC peut engendrer un risque accru de pancréatite.

Bien que l'on décrive chez de nombreuses femmes qui utilisent un COC ou Diane-35 une augmentation limitée de la tension artérielle, les augmentations de la tension artérielle cliniquement significatives sont rares. Si toutefois une hypertension cliniquement significative et persistante se développe au cours de l'utilisation d'un COC, il est alors prudent que le médecin supprime le COC et traite l'hypertension. Dans la mesure où cela est considéré comme justifié, on peut reprendre le COC si le traitement antihypertenseur permet de rétablir des valeurs normales de la tension artérielle.

Les affections suivantes ont été décrites tant pendant la grossesse qu'au cours de l'utilisation d'un COC, mais il n'existe pas de preuve définitive de l'existence d'une relation avec l'utilisation de COC : ictère et/ou prurit associé à de la cholestase; formation de calculs biliaires; porphyrie; lupus érythémateux systémique; syndrome urémique hémolytique; chorée de Sydenham; herpès gestationnel; perte d'audition associée à de l'otosclérose et épilepsie.

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angio-oedème héréditaire et acquis.

Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'interruption de l'utilisation d'un COC jusqu'à normalisation des paramètres de la fonction hépatique. La réapparition d'un ictère cholestatique après un premier épisode au cours d'une grossesse ou lors d'utilisation antérieure de stéroïdes sexuels nécessite l'arrêt de l'utilisation du COC.

Bien que les COC puissent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, il n'existe aucune preuve de la nécessité d'une modification du schéma thérapeutique chez les patientes diabétiques qui utilisent un COC faiblement dosé (contenant < 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les patientes diabétiques nécessitent cependant un suivi attentif lors de l'utilisation de COC.

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse ont été mises en relation avec l'utilisation de COC. Du chloasma peut occasionnellement survenir, surtout chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes prédisposées au chloasma doivent éviter de s'exposer à la lumière solaire ou aux rayons ultraviolets pendant qu'elles utilisent un COC.

Si, chez les femmes souffrant d'hirsutisme, les symptômes sont apparus récemment ou se sont manifestement aggravés, on doit alors en élucider la cause (tumeur productrice d'androgènes, déficience enzymatique surrénalienne) par le biais d'un diagnostic différentiel.

Chaque comprimé enrobé de ce médicament contient 31 mg de lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Chaque comprimé enrobé de ce médicament contient 19 mg de saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Méningiome
Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone, principalement à des doses élevées de 25 mg et plus et sur une durée prolongée (voir rubrique 5.1). Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient, tout traitement contenant de la cyprotérone, y compris Diane-35, doit être interrompu par mesure de précaution.

Examens médicaux et contrôles

Avant de commencer à prendre Diane-35 ou avant de recommencer à l'utiliser, il convient de recueillir une anamnèse complète et de procéder à un examen clinique approfondi, en regard des contre-indications (rubrique 4.3) et des mises en garde (rubrique « Mises en garde »), et ces examens doivent être régulièrement répétés. Des examens médicaux réguliers sont également importants dans la mesure où des contre-indications (par ex. une attaque ischémique transitoire, etc.) ou des facteurs de risque (par ex. antécédents familiaux de thrombose veineuse ou artérielle) peuvent apparaître pour la première fois au cours de l'utilisation de Diane-35. La fréquence et la nature des examens doivent se conformer aux directives pratiques existantes et être adaptées individuellement à chaque femme, mais on accordera généralement une attention toute particulière à la tension artérielle et aux organes mammaires, abdominaux et pelviens, y compris à la cytologie cervicale.

Il convient d'avertir les utilisatrices de ce que des préparations comme Diane-35 ne les protègent pas contre les infections par le VIH (SIDA) ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles.

Réduction de la fiabilité

L'effet anticonceptionnel de Diane-35 peut se trouver réduit, par exemple, en cas d'oubli de comprimés (rubrique « Que faire en cas d'oubli de comprimés »), de problèmes gastro-intestinaux (voir rubrique « Que faire en cas de troubles gastro-intestinaux ») pendant la prise des comprimés ou d'utilisation simultanée d'autres médicaments (voir rubrique 4.5. « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction »).

Moins bon contrôle du cycle

Les combinaisons œstrogènes/progestatifs peuvent provoquer des pertes de sang irrégulières (spotting ou saignements intermittents), surtout au cours des premiers mois d'utilisation.
Dès lors, une évaluation d'éventuelles pertes de sang irrégulières ne se justifie qu'après une période d'adaptation d'environ trois cycles.

Si les pertes de sang irrégulières persistent ou apparaissent après des cycles précédents réguliers, il convient d'envisager des causes non hormonales et des mesures diagnostiques adéquates sont indiquées afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Cela peut nécessiter un curetage.

Chez certaines femmes, il peut arriver qu'aucune hémorragie de privation ne se produise au cours de l'intervalle sans comprimés. Si Diane-35 a été pris conformément aux indications de la rubrique 4.2, il est peu vraisemblable que la femme soit enceinte. Si par contre Diane-35 n'a pas été pris conformément à ces indications au cours de la période qui précède une première absence d'hémorragie de privation ou au bout de deux absences successives d'hémorragie de privation, il convient d'exclure une grossesse avant de poursuivre l'utilisation de Diane-35.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Remarque : consulter les informations de prescription des médicaments concomitants afin d'identifier les éventuelles interactions.

Effets d'autres médicaments sur Diane-35

Des interactions peuvent survenir avec des médicaments qui induisent les enzymes microsomales, ce qui peut entraîner une accélération de la clairance des hormones sexuelles et donner lieu à une hémorragie de rupture et/ou un échec de la contraception.

L'induction enzymatique peut déjà s'observer après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se maintenir pendant environ 4 semaines.

Les femmes qui suivent un traitement avec un de ces médicaments doivent temporairement utiliser une contraception de barrière en plus du Diane-35 ou opter pour une autre méthode contraceptive. La méthode de barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant par ces médicaments et jusqu'à 28 jours après l'arrêt de ce traitement. Si la période d'utilisation de la méthode de barrière se poursuit au-delà du dernier comprimé de la plaquette du Diane-35, la plaquette suivante de Diane-35 doit être entamée sans observer l'intervalle usuel sans comprimés.

Substances qui augmentent la clairance de Diane-35 (efficacité réduite de Diane-35 par induction enzymatique), p. ex. :
Phénytoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine, rifampicine, et probablement aussi oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine et produits contenant du millepertuis.

Substances qui ont un effet variable sur la clairance de Diane-35, p. ex. :
Bon nombre d'inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques d'œstrogène ou de progestatif lorsqu'ils sont administrés en même temps que de Diane-35. Dans certains cas, ces modifications peuvent revêtir une signification clinique.

Substances qui diminuent la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques)
La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue.
L'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques d'œstrogène ou de progestérone, ou des deux.

L'étoricoxib, administré à des doses de 60 à 120 mg par jour, augmente les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol d'un facteur 1,4 à 1,6, respectivement, lors d'utilisation concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Effets des combinaisons œstrogènes/progestatifs sur d'autres médicaments

Les combinaisons œstrogènes/progestatifs telles que Diane-35 peuvent influencer le métabolisme de certains autres médicaments. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires sont susceptibles soit d'augmenter (par ex. cyclosporine), soit de diminuer (par ex. lamotrigine).

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, ce qui entraîne une augmentation faible (p. ex. théophylline) ou modérée (p. ex. tizanidine) de leur concentration sérique.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).

Dès lors, les utilisatrices de Diane-35 doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débuter un traitement par cette association. Diane-35 peut être réinstauré 2 semaines après la fin du traitement par cette association.

Autres formes d'interactions

- Analyses de laboratoire

L'utilisation de combinaisons œstrogènes/progestatifs telles que Diane-35 peut influencer les résultats de certaines analyses de laboratoire, notamment les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques de certaines protéines (de transport), par ex. la globuline de liaison des corticostéroïdes et les fractions lipidiques/lipoprotéiques, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de la coagulation du sang et de la fibrinolyse. En général, ces altérations demeurent dans les limites de la plage des valeurs normales du laboratoire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
L'administration de Diane-35 est contre-indiquée pendant la grossesse. Si une grossesse survient au cours du traitement par Diane-35, il convient d'arrêter immédiatement la prise de la préparation L'administration de doses élevées d'acétate de cyprotérone pendant la phase de différenciation hormonosensible des organes génitaux a entraîné des signes de féminisation des fœtus de sexe masculin. Les observations chez les enfants nouveau-nés masculins ayant subi une exposition intra-utérine à l'acétate de cyprotérone n'ont pu montrer aucun signe de féminisation (voir rubrique 5.3 Données de sécurité précliniques).

Allaitement
L'administration de Diane-35 est également contre-indiquée au cours de l'allaitement maternel. L'acétate de cyprotérone passe dans le lait maternel. Environ 0,2 % de la dose administrée à la mère parvient au nourrisson via le lait, ce qui correspond à une dose de l'ordre de 1 µg/kg. Pendant toute la durée de l'allaitement en cours, 0,02 % de la dose quotidienne d'éthinylestradiol administrée à la mère peut parvenir au nourrisson via le lait maternel.

Fertilité
L'utilisation de Diane-35 ne modifie en rien la fertilité future de la femme. Après l'arrêt de Diane-35, la femme retrouve sa fertilité normale.

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

Aucun effet n'a été constaté.

4.8 Effets indésirables

4.8.1 Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus signalés avec Diane-35 sont nausées, douleurs abdominales, prise de poids, céphalées, humeur dépressive, sautes d'humeur, douleurs mammaires, sensibilité mammaire. Ces effets indésirables surviennent chez ≥ 1 % des utilisatrices.

Il existe une augmentation du risque thromboembolique chez toutes les femmes utilisant Diane-35 (voir rubrique 4.4).

4.8.2 Tableau des effets indésirables

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	**Fréquent** (≥ 1/100 à < 1/10)	**Peu fréquent** (≥ 1/1000 à < 1/100)	**Rare** (≥1/10000 à < 1/1000)	**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections oculaires			intolérance aux lentilles de contact	
Affections gastro-intestinales	nausées, douleur abdominale	vomissements, diarrhée		
Affections du système immunitaire			hypersensibilité	exacerbation des symptômes d'un angio-oedème héréditaire et acquis
Investigations	prise de poids		perte de poids	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		rétention liquidienne		
Affections du système nerveux	maux de tête	migraine		
Affections psychiatriques	humeur dépressive, sautes d'humeur	diminution de la libido	augmentation de la libido	
Affections des organes de reproduction et du sein	douleur au niveau des seins, sensibilité des seins	hypertrophie mammaire	pertes vaginales, écoulement mammaire	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		éruption cutanée, urticaire	érythème noueux, érythème multiforme	
Affections vasculaires			Thrombo-embolie veineuse (TEV), Thrombo-embolie artérielle (TEA)	

*Le tableau reprend les termes MedDRA les mieux adaptés (version 12.0) pour décrire un effet indésirable particulier. Les synonymes ou affections apparentées ne sont pas repris dans la liste mais doivent également être pris en compte.

4.8.3 Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des COC ; ceci est abordé plus en détail en rubrique 4.4.

Les effets indésirables graves suivants ont été observés chez les femmes utilisant des COC ; ils sont commentés dans la rubrique: 4.4. Mise en garde spéciale et précautions d'emploi.

- thrombo-embolies veineuses ;
- thrombo-embolies artérielles ;
- hypertension ;
- tumeurs hépatiques ;
- apparition ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC n'est pas certaine : maladie de Crohn, colite ulcéreuse, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique ;
- chloasma ;
- perturbations aiguës et chroniques de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt d'une COC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique

La fréquence du diagnostic de cancer mammaire est légèrement plus importante parmi les utilisatrices de pilules. Le cancer mammaire étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation est minime par rapport au risque général de cancer mammaire. On ignore si cette augmentation est due à la pilule contraceptive. Pour tout complément d'information, voir les rubriques 4.3 et 4.4.

Interactions

Une hémorragie intercurrente et/ou un échec de la contraception peuvent résulter d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun rapport de conséquences néfastes graves suite à un surdosage. Les symptômes susceptibles de se manifester en pareil cas sont : nausées, vomissements et hémorragies de privation. Une hémorragie de privation peut se produire chez les jeunes filles qui n'ont pas encore eu leurs premières règles si elles prennent ce médicament par erreur. Il n'existe pas d'antidote et le traitement est purement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : combinaison active des anti-androgènes avec des hormones sexuelles.

Code ATC : G03HB01

Mécanisme d'action
Le système pilosébacé - constitué de la glande sébacée et du follicule pileux - est une composante cutanée sensible aux androgènes. L'acné, la séborrhée, l'hirsutisme et l'alopécie androgénique sont des problèmes cliniques consécutifs à des aberrations de cet organe cible qui peuvent être dues soit à une sensibilité accrue, soit à un taux plasmatique d'androgènes anormalement élevé. Les deux substances contenues dans Diane-35 influencent favorablement l'état hyperandrogénique.
L'effet contraceptif de Diane-35 repose sur l'interaction de divers facteurs, dont les plus importants se manifestent par une inhibition de l'ovulation et des modifications des sécrétions cervicales.

Effets pharmacodynamiques
L'acétate de cyprotérone est un antagoniste compétitif des récepteurs des androgènes, exerce des effets inhibiteurs sur la synthèse d'androgènes au niveau des cellules cibles et engendre une diminution de la concentration sanguine d'androgènes par le biais d'un effet antigonadotrope. Cet effet antigonadotrope est amplifié par l'éthinylestradiol, lequel assure en outre une régulation à la hausse de la synthèse de la globuline de liaison des hormones sexuelles (SHBG) dans le plasma. Il réduit ainsi la quantité d'androgènes libres, biologiquement disponibles dans la circulation.

Efficacité et sécurité cliniques
Le traitement par Diane-35 induit - généralement après 3 à 4 mois de traitement - la cicatrisation des efflorescences d'acné existantes. La production séborrhéique excessive au niveau des cheveux et de la peau disparaît en général plus rapidement. Chez les femmes qui présentent des formes légères d'hirsutisme et, en particulier, une légère augmentation de la pilosité faciale, il faut toutefois savoir que les résultats ne deviennent apparents qu'après plusieurs mois d'utilisation

Outre leur protection contraceptive, les combinaisons d'œstrogènes et de progestatifs ont – à côté de certaines propriétés indésirables (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables) – des propriétés favorables : le cycle est plus régulier et les menstruations sont souvent moins douloureuses et les saignements, moins abondants. Ce dernier point peut se traduire par une réduction de l'apparition de carences en fer.

Méningiome
Sur la base des résultats d'une étude épidémiologique française de cohorte, une association, dépendante de la dose cumulée, entre l'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome a été observée. Cette étude s'est appuyée sur les données de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) et a inclus une population de 253 777 femmes utilisatrices de comprimés de cyprotérone à 50 mg - 100 mg. L'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées à l'acétate de cyprotérone à forte dose (dose cumulée ≥ 3 g) et les femmes faiblement exposées à l'acétate de cyprotérone (dose cumulée < 3 g). Une relation entre la dose cumulée et le niveau de risque a été mise en évidence.

Dose cumulée d'acétate de cyprotérone	Taux d'incidence (en patient-années)	$HR_{ajusté}$ (IC à 95%) [a]
Faiblement exposé (<3 g)	4,5/100 000	Réf.
Exposé à ≥3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 à 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 à 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
Plus de 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

[a] Ajusté en fonction de l'âge comme variable dépendante du temps et des œstrogènes à l'inclusion

Une dose cumulée de 12 g peut correspondre, par exemple, à un an de traitement à 50 mg/jour pendant 20 jours chaque mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

- ***Acétate de cyprotérone***

Absorption
L'acétate de cyprotérone administré par voie orale est absorbé rapidement et complètement. Des concentrations sériques maximales de 1,5 ng/ml sont atteintes environ 1,6 h après administration unique. La biodisponibilité s'élève à 88 %.

Distribution
L'acétate de cyprotérone est presque exclusivement lié à l'albumine sérique. 3,5 – 4,0 % seulement de la concentration sérique totale est présente comme stéroïde libre. L'augmentation de la SHBG induite par l'éthinylestradiol n'influence pas la liaison de l'acétate de cyprotérone aux protéines sériques. Le volume de distribution apparent de l'acétate de cyprotérone est d'environ 986 ± 437 l.

Biotransformation
L'acétate de cyprotérone est pratiquement complètement métabolisé. Le métabolite principal dans le plasma a été identifié comme étant l'acétate de 15β-OH-cyprotérone, formé par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450. La vitesse de clairance sérique est d'environ 3,6 ml/min/kg.

Elimination
Les taux sériques d'acétate de cyprotérone diminuent en 2 phases, caractérisées par des temps de demi-vie d'environ 0,8 h et d'environ 2,3 – 3,3 jours. L'acétate de cyprotérone est en partie excrété sous forme non-modifiée. Ses métabolites sont éliminés selon un rapport urinaire/biliaire d'environ 1:2. Le temps de demi-vie de l'élimination métabolique est d'environ 1,8 jour.

Etat d'équilibre
La pharmacocinétique de l'acétate de cyprotérone n'est pas influencée par les taux de SHBG. Après administration journalière, les taux sériques augmentent par un facteur d'environ 2,5 et l'état d'équilibre est atteint au cours de la deuxième moitié d'un cycle de traitement.

- ***Ethinylœstradiol***

Absorption
L'éthinylestradiol est rapidement et complètement résorbé après administration orale. Les concentrations sériques atteignent un pic d'environ 71 pg/ml après 1,6 h. Au cours de l'absorption et d'un premier passage hépatique, l'éthinylestradiol est fortement métabolisé, ce qui donne lieu à une biodisponibilité perorale moyenne d'environ 45 %, avec une forte variation inter-individuelle d'environ 20-65 %.

Distribution
L'éthinylestradiol se lie fortement mais de façon non-spécifique à l'albumine sérique (approximativement 98 %) et provoque une augmentation des concentrations sériques de SHBG. On a déterminé un volume de distribution apparent d'environ 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformation
L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique tant au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle que du foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique mais il y a une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés ; ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de glucuroconjugués et sulfoconjugués. La vitesse de clairance métabolique est d'environ 2,3 - 7 ml/min/kg.

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des isoenzymes CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2 ainsi qu'un inhibiteur basé sur le mécanisme des isoenzymes CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

Elimination
Les taux sériques d'éthinylestradiol diminuent en 2 phases de disposition caractérisées par des temps de demi-vie d'environ 1 h et 10-20 heures. L'éthinylestradiol non-modifié n'est pas excrété ; les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés dans un rapport urinaire/biliaire de 4:6. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1 jour.

Etat d'équilibre
L'état d'équilibre est atteint au cours de la deuxième moitié du cycle de traitement quand les taux sériques de l'éthinylestradiol sont supérieurs à 60% par rapport à la dose unique.

5.3 Données de sécurité précliniques

- ***Ethinylœstradiol***

Le profil de toxicité de l'éthinylestradiol est bien connu. Il n'existe pas pour le prescripteur de données précliniques à ce propos susceptibles de fournir des informations de sécurité supplémentaires qui ne soient pas déjà mentionnées dans les autres rubriques de ce résumé des caractéristiques du produit.

- ***Acétate de cyprotérone***

Toxicité systémique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'humain.

Embryotoxicité/tératogénicité

Les études d'embryotoxicité portant sur l'association des deux substances actives n'ont mis en évidence aucun effet susceptible d'indiquer un effet tératogène après traitement pendant l'organogenèse pour le développement des organes génitaux externes. L'administration d'acétate de cyprotérone au cours de la phase de différenciation hormonosensible des organes génitaux a provoqué après de fortes doses des signes de féminisation chez les fœtus de sexe masculin.

Les observations faites chez des nouveau-nés de sexe masculin ayant été exposés in utero à l'acétate de cyprotérone n'ont mis en évidence aucun signe de féminisation. La grossesse constitue toutefois une contre-indication de Diane-35.

Génotoxicité et carcinogenèse

Les tests de génotoxicité de première ligne approuvés réalisés avec l'acétate de cyprotérone se sont avérés négatifs.
D'autres tests ont cependant démontré que l'acétate de cyprotérone peut entraîner la formation d'adduits à l'ADN (et à une augmentation de l'activité de réparation de l'ADN) dans des hépatocytes de rats et de singes, ainsi que dans des hépatocytes humains frais isolés. Le niveau d'adduits à l'ADN dans des hépatocytes de chien était extrêmement faible.

Cette formation d'adduits à l'ADN a été observée après exposition systémique à des doses dont on peut s'attendre à ce qu'elles soient atteintes avec les posologies recommandées d'acétate de cyprotérone. Les conséquences d'un traitement à l'acétate de cyprotérone in vivo ont été une augmentation des lésions focales hépatiques potentiellement prénéoplasiques avec modification des enzymes cellulaires chez des rattes femelles et une augmentation de la fréquence de mutations chez des rats transgéniques avec un gène bactérien en tant que cible des mutations.

L'expérience clinique et des études épidémiologiques correctement réalisées n'indiquent pas jusqu'à présent une incidence accrue de tumeurs hépatiques chez l'homme. Les études de tumorigénicité de l'acétate de cyprotérone chez les rongeurs n'ont pas non plus mis en lumière d'indications d'une capacité tumorigène spécifique.

On doit cependant être conscient du fait que les stéroïdes sexuels sont susceptibles de favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs hormonodépendants.

Dans leur ensemble, les données disponibles ne fournissent aucune réserve en ce qui concerne l'utilisation de Diane-35 chez l'être humain à condition que ce médicament soit utilisé conformément aux directives pour l'indication spécifique et à la dose recommandée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Diane-35 avec des comprimés beige : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone 25, stéarate de magnésium, saccharose, povidone 700000, macrogol 6000, carbonate de calcium, talc, glycérol 85%, dioxyde de titane E 171, pigment oxyde de fer jaune E 172, cire de montaneglycol.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Diane-35 se présente sous la forme de comprimés enrobés de couleur beige. Une plaquette contient 21 comprimés (emballage-calendrier).

Les présentations sont 1x21, 3x21 et 6x21 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SURE LE MARCHÉ

Belgique : BE114572
Luxembourg: 1987110963
1x 21 0591033
3x 21 0139997
6x 21 0426205

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 15 février 1980
Date de dernier renouvellement : 19 juin 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 07/2024