

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diane 2 mg/0,035 mg comprimidos recubiertos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de acetato de ciproterona y 0,035 mg de etinilestradiol

Excipientes con efecto conocido:

30,965 mg de lactosa monohidrato y 19,371 mg de sacarosa

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto.

El comprimido es de color beige y redondo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del acné andrógeno- dependiente moderado a severo (con o sin seborrea) y/o hirsutismo, en mujeres en edad reproductiva.

Para el tratamiento del acné, Diane se debe usar exclusivamente en caso de ausencia de respuesta al tratamiento tópico o a la antibioterapia sistémica.

Puesto que Diane también actúa como anticonceptivo hormonal, no debe administrarse junto con otros anticonceptivos hormonales (ver sección 4.3).

#### 4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración: Vía oral

Diane inhibe la ovulación y, por tanto, actúa como anticonceptivo hormonal. Las pacientes que estén tomando Diane no deben usar un anticonceptivo hormonal adicional, ya que la paciente estaría expuesta a una dosis excesiva de hormonas. Se debe interrumpir la toma de anticonceptivos hormonales usados previamente (ver sección 4.3).

La forma de administración de Diane es similar a la forma de administración de la mayoría de los anticonceptivos orales combinados. Por tanto, deben tenerse en cuenta las mismas normas de administración. La toma irregular de Diane puede provocar hemorragias intermenstruales y podría deteriorar su eficacia terapéutica y anticonceptiva.

#### Cómo tomar Diane

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase (blíster), cada día, aproximadamente a la misma hora, con algo de líquido si es necesario. Se tomará un comprimido diario durante 21 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará después de un intervalo de 7 días libre de toma de comprimidos, durante el cual suele producirse una hemorragia por privación. Habitualmente ésta comienza en los días 2-3 después de la toma del último comprimido, y puede no haber terminado antes de empezar el siguiente envase.

## Cómo iniciar la toma de Diane

- Sin uso previo de anticonceptivos hormonales (en el mes anterior)

La toma de los comprimidos tiene que empezar en el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su hemorragia menstrual). También se puede empezar en los días 2 a 5 del ciclo, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- Cambio a partir de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La paciente debe empezar a tomar Diane preferiblemente el día siguiente a la toma del último comprimido con hormonas del AOC que estaba tomando previamente, pero, como muy tarde, en el día siguiente de haber finalizado el intervalo usual libre de toma de comprimidos o de toma de comprimidos sin hormonas de su AOC previo. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Diane preferiblemente el día de la retirada del último anillo o parche de un envase para un ciclo, o a más tardar, cuando se hubiera tenido que realizar la siguiente aplicación.

- Cambio a partir de un método sólo a base de progestágenos (comprimidos, inyección o implante de progestágenos solos), o de un sistema de liberación intrauterino de progestágenos (SLI)

La paciente puede cambiar cualquier día de la toma del comprimido de progestágenos solos (si se trata de un implante o un SLI, el mismo día de su retirada; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos los casos se debe recomendar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- Tras un aborto en el primer trimestre

La paciente puede comenzar de inmediato. Cuando así lo haga, no necesita tomar medidas anticonceptivas adicionales.

- Tras un parto o un aborto en el segundo trimestre

Se debe aconsejar a la paciente que empiece el día 21 a 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se debe aconsejar a la paciente que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso de Diane, o bien la mujer tiene que esperar para comenzar el tratamiento a su primer periodo menstrual.

Para mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6.

## Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Si la paciente se retrasa **menos de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La paciente debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe seguir tomando los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si se retrasa **más de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días.
2. Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

- **Semana 1**

La paciente debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté la paciente del intervalo usual libre de toma de comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Semana 2**

La paciente debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la paciente haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si este no es el caso, o si ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la paciente que tome precauciones adicionales durante 7 días.

- **Semana 3**

El riesgo de reducción de la fiabilidad es inminente debido a la cercanía del intervalo libre de toma de comprimidos. No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la paciente haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la paciente que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La paciente debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. El siguiente envase debe comenzarse tan pronto como termine el actual, es decir, sin interrupción alguna entre envases. Es improbable que la paciente presente hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentar manchado o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede aconsejar a la paciente que deje de tomar los comprimidos del envase actual. Entonces debe completar un intervalo libre de toma de comprimidos de hasta 7 días, incluidos los días en que olvidó comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la paciente olvida comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal libre de toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

#### Recomendaciones en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales graves la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se deberán seguir las recomendaciones indicadas en esta sección en “Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido”. Si la paciente no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s adicionales necesarios de otro envase.

#### **Duración de uso**

El tiempo para que remitan los síntomas es de al menos tres meses. El médico debe valorar periódicamente la necesidad de mantener el tratamiento.

Si se produce una recurrencia, semanas o meses después de la suspensión de la toma de los comprimidos, puede reanudarse el tratamiento con Diane. En caso de reinicio del tratamiento con Diane (tras un intervalo sin toma de comprimidos de al menos un mes) debe considerarse el aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (ver sección 4.4).

### Poblaciones especiales

#### Pacientes con alteración de la función hepática

Diane está contraindicado en mujeres con alteraciones hepáticas graves, siempre y cuando los valores de la función hepática no se hayan normalizado, ver sección 4.3.

#### Pacientes con alteración de la función renal

Diane no se ha estudiado específicamente en pacientes con alteración de la función renal. No hay datos disponibles que sugieran un cambio en el tratamiento, en esta población de pacientes.

### **4.3. Contraindicaciones**

En presencia de cualquiera de los procesos que se indican a continuación, no se deben emplear preparados que contengan combinaciones de estrógenos/progestágenos. Si cualquiera de estos procesos aparece por primera vez durante su uso, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Uso concomitante de otro anticonceptivo hormonal (ver sección 4.1)
- Presencia o antecedentes de trombosis venosa (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, infarto de miocardio) o afecciones prodrómicas (por ejemplo, angina de pecho o accidente isquémico transitorio)
- Presencia o antecedentes de accidente cerebrovascular
- Presencia de uno o más factores de riesgo graves o múltiples, de trombosis venosa o arterial (ver sección 4.4) tales como:
  - diabetes mellitus con síntomas vasculares
  - hipertensión grave
  - dislipoproteinemia grave
- Predisposición hereditaria o adquirida para padecer trombosis venosa o arterial, como resistencia a la proteína C activada (APC), déficit de antitrombina III, déficit de proteína C, déficit de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Antecedentes personales de tromboembolismo venoso idiopático (TEV) confirmado o antecedentes familiares (cuando los antecedentes familiares refieren un TEV en un hermano/a o en alguno de los padres en edad relativamente temprana).
- Migraña con aura focal.
- Valvulopatías trombogénicas.
- Hepatopatía grave, siempre que los parámetros de función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o sospecha de neoplasias malignas de los órganos genitales o de la mama estrógeno-dependiente.
- Meningioma o antecedentes de meningioma.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada. Embarazo conocido o sospecha del mismo.
- Lactancia.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Diane está contraindicado en el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (ver secciones 4.4 y 4.5).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Diane se compone del progestágeno acetato de ciproterona y del estrógeno etinilestradiol y se administra durante 21 días en un ciclo mensual. Su composición es similar a la de un anticonceptivo oral combinado (AOC).

La experiencia clínica y epidemiológica con combinaciones de estrógenos/progestágenos, como Diane, se basa predominantemente en los datos disponibles de los AOCs. Por tanto, las siguientes advertencias relacionadas con el empleo de AOC también son válidas para Diane.

##### Duración de uso

El tiempo para que remitan los síntomas es de al menos tres meses. El médico debe valorar periódicamente la necesidad de mantener el tratamiento (ver sección 4.2).

Si alguna de las afecciones/ factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se deben valorar los beneficios del uso de Diane frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular, y comentarlos con ella antes de que decida empezar a usar Diane. Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava, se exagera o aparece por primera vez, la mujer debe consultar a su médico. El médico entonces debe decidir si se debe interrumpir el uso de Diane.

- Razones para el cese inmediato en la toma de Diane
  - Primer episodio, o exacerbación, de cefaleas de tipo migrañoso, o cefaleas inusualmente frecuentes o graves.
  - Alteraciones súbitas de la visión o de la audición, u otras alteraciones de la percepción.
  - Primeros signos de tromboflebitis o síntomas tromboembólicos (como dolores inusuales o inflamación de la/s pierna/s, dolores punzantes al respirar o tos sin motivo aparente). Sensación de dolor o tensión precordial.
  - Seis semanas antes de cualquier cirugía mayor programada (abdominal, ortopédica), cualquier cirugía de las piernas, tratamiento médico de las venas varicosas o periodos de inmovilización prolongada, como por ejemplo, después de accidentes o de una intervención quirúrgica. No se debe reanudar el tratamiento hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. En caso de cirugía de emergencia, suele estar indicada la profilaxis trombótica, por ejemplo con heparina subcutánea.
  - Aparición de ictericia, hepatitis o prurito generalizado.
  - Aumento de los ataques/crisis epilépticas.
  - Aumento significativo de la presión sanguínea.
  - Aparición de depresión grave.
  - Dolor abdominal superior intenso o hepatomegalia.
  - Claro empeoramiento de aquellas enfermedades que se conoce que pueden empeorar durante el uso de anticonceptivos hormonales o durante el embarazo.
  - El embarazo es un motivo para detener el tratamiento de forma inmediata, ya que algunos estudios sugieren que los anticonceptivos orales tomados en fases tempranas del embarazo podrían incrementar ligeramente el riesgo de malformaciones fetales, aunque otros estudios han fracasado en su intento de apoyar estos descubrimientos. Por lo tanto, esta posibilidad no puede excluirse.

##### Trastornos circulatorios

- El uso de Diane conlleva un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado a cuando no se utiliza. El aumento del riesgo de TEV es mayor durante el primer año en el que una mujer empieza a usar Diane por primera vez o en el que reinicia el uso o se cambia a Diane después de un intervalo sin tomar comprimidos de por lo menos un mes. El tromboembolismo venoso puede ser mortal en el 1-2% de los casos.
- Estudios epidemiológicos han mostrado que la incidencia de TEV es entre 1,5 y 2 veces superior en usuarias de Diane respecto al riesgo en usuarias de anticonceptivos orales combinados (AOCs) que contienen levonorgestrel, y que podría ser similar al que presentan los AOCs que contienen desogestrel, gestodeno o drospirenona.
- Es probable que el grupo de usuarias de Diane incluya pacientes que presentan un riesgo cardiovascular mayor e inherente tal como el que se asocia al síndrome ovárico poliquístico.
- En estudios epidemiológicos también se ha asociado el uso de los anticonceptivos hormonales con un mayor riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio). Los eventos tromboembólicos arteriales pueden suponer una amenaza para la vida o tener un desenlace mortal.
- Se debe tener en cuenta que el riesgo de trombosis puede aumentar de forma sinérgica en mujeres que presentan una combinación de factores de riesgo o un factor de riesgo individual de mayor gravedad. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulativo de los factores. No se debe prescribir un AOC en caso de un balance beneficio-riesgo negativo (ver sección 4.3).
- En usuarias de anticonceptivos hormonales, se ha notificado de forma extremadamente rara, casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas.
- Los síntomas de trombosis venosa o arterial, o de accidente cerebrovascular, pueden incluir: dolor y/o inflamación inusual y unilateral en los miembros inferiores; dolor torácico intenso repentino, independientemente de que se irradie o no al brazo izquierdo; crisis de disnea de aparición repentina; episodios de tos de inicio repentino; cualquier cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida repentina de visión, parcial o completa; diplopía; habla confusa o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un lado o una parte del cuerpo; trastornos motores, abdomen “agudo”.
- El riesgo de acontecimiento tromboembólico venoso aumenta con:
  - la edad
  - el tabaquismo (el riesgo aumenta con el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años. Se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar Diane).
  - los antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o un progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier anticonceptivo hormonal
  - la inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en los miembros inferiores o un traumatismo grave. En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso (en el caso de cirugía programada, con al menos cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha suspendido el uso de Diane con antelación.
  - la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>)
- El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular aumenta con:
  - la edad
  - el tabaquismo (el riesgo aumenta con el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años. Se debe advertir encarecidamente a las mujeres mayores de 35 años que no fumen si desean usar Diane)
  - la dislipoproteinemia
  - la obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>)



- la hipertensión
- la migraña
- la enfermedad valvular cardiaca
- la fibrilación auricular
- los antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o un progenitor a edad relativamente temprana). Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier anticonceptivo hormonal.
- Otras afecciones que se han asociado a acontecimientos circulatorios adversos incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y enfermedad de las células falciformes.
- Es preciso tener en cuenta el mayor riesgo de tromboembolismo durante el puerperio (ver sección 4.6 para la información sobre “Embarazo y lactancia”).
- Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de Diane (puede ser el pródromo de un acontecimiento cerebrovascular) puede ser la razón para interrumpir inmediatamente el uso de Diane.

Debe aconsejarse específicamente a las usuarias de Diane que contacten con su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. Si se sospecha o confirma una trombosis, se debe interrumpir el uso de Diane. Se debe instaurar un método de anticoncepción adecuado debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

## **Tumores**

El factor de riesgo más importante para el cáncer de cuello uterino es la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs a largo plazo puede contribuir más a este aumento de riesgo, pero sigue existiendo controversia acerca del grado en que este hallazgo es atribuible a otros factores de confusión, p.ej. las exploraciones cervicales y el comportamiento sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Un metaanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos ha informado que existe un ligero incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de presentar cáncer de mama diagnosticado en mujeres que están en tratamiento con AOC, en comparación con las que nunca los han tomado. El incremento de este riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. El cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años y el exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con las no usuarias de AOC. El incremento del riesgo puede ser debido a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, por estar sometidas a una vigilancia clínica más regular, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Por lo tanto, los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres usuarias de AOC en alguna ocasión, tienden a estar menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en las no usuarias de AOC.

En raras ocasiones se han comunicado tumores hepáticos benignos, y más raramente aún malignos, en usuarias de AOC. En casos aislados estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales que suponen una amenaza para la vida. Debe considerarse la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y presentan dolor abdominal superior intenso, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Se ha observado un incremento leve del riesgo relativo de cáncer cervical y de neoplasia intraepitelial de cérvix. Dada la influencia biológica de los AOC sobre estas lesiones, se recomienda que, en caso de prescribir un AOC se hagan citologías cervicales periódicas.

Los tumores malignos pueden suponer una amenaza para la vida o tener un desenlace mortal.

## **Meningioma**

Se ha notificado la aparición de meningiomas (individuales y múltiples) asociados al uso de acetato de ciproterona, especialmente en dosis altas de 25 mg y superiores y durante un tiempo prolongado (ver sección 5.1). Si a una paciente se le diagnostica meningioma, se debe interrumpir todo tratamiento que contenga ciproterona, incluido Diane, como medida de precaución.

### **Otras afecciones**

En las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de Diane.

Durante el empleo de AOC o Diane se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños incrementos de la tensión arterial, aunque raramente tienen una relevancia clínica. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida durante el uso de Diane, es prudente que el médico retire el tratamiento y trate la hipertensión. Cuando se considere oportuno puede reanudarse el uso de Diane si con el tratamiento antihipertensivo se pueden lograr valores de tensión normales.

En mujeres que presentan hiperplasia endometrial el médico debe valorar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio antes de la prescripción de AOC, y vigilar estrechamente a la paciente durante el período de tratamiento, realizando citologías cervicales periódicamente.

Las siguientes afecciones pueden aparecer o agravarse con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico y pérdida de audición por otosclerosis.

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática requieren la suspensión del uso de Diane hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que apareció por primera vez durante un embarazo, o durante el uso previo de hormonas sexuales, requiere la suspensión de Diane.

Los AOC pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, aunque no es necesario modificar el régimen terapéutico en mujeres diabéticas que usan AOC de baja dosis (con < 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente mientras tomen Diane.

Ocasionalmente puede producirse cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen Diane.

Si en mujeres que padecen hirsutismo, recientemente se han desarrollado síntomas o han aumentado sustancialmente, deben aclararse las posibles causas (tumor productor de andrógenos, déficit de enzimas suprarrenales).

Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento.

Si aparece un cuadro severo de depresión se deberá valorar la interrupción del tratamiento. Se deberá vigilar a las mujeres con antecedentes de depresión.



### Alanina aminotransferasa elevada

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.5).

### Exploración y consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Diane es necesario obtener una historia clínica y una exploración física completas, y estas deben repetirse periódicamente a lo largo del tratamiento. También es importante la evaluación médica periódica, porque pueden aparecer cuadros que contraindiquen su uso (p. ej., un ataque isquémico transitorio, etc.) o que supongan factores de riesgo (p. ej., antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) por primera vez durante el uso de Diane. La frecuencia y la naturaleza de estas valoraciones deben basarse en las guías o recomendaciones establecidas y adaptarse a cada mujer individualmente pero, por lo general, deben incluir especial referencia a la tensión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluyendo la citología cervical y pruebas analíticas pertinentes.

Se debe advertir a las mujeres que los preparados como Diane no protegen frente a la infección por VIH (SIDA), ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

### Reducción de la eficacia

La eficacia anticonceptiva de Diane puede disminuir si la paciente olvida tomar algún comprimido (ver sección “Conducta a seguir en caso de olvido de la toma de comprimidos”), presenta trastornos gastrointestinales (ver sección “Recomendaciones en caso de trastornos gastrointestinales”), o toma alguna medicación concomitante (ver sección 4.5).

No deben tomarse preparaciones a base de plantas medicinales con hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) simultáneamente con Diane, porque sus niveles plasmáticos pueden reducirse disminuyendo el efecto terapéutico y aumentando el riesgo de embarazo y de aparición de hemorragias intermenstruales (ver sección 4.5).

### Irregularidades en el control del ciclo

Durante el empleo de Diane se puede producir sangrado irregular (manchado [spotting] o hemorragia intermenstrual), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la valoración de cualquier sangrado irregular es sólo significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos previamente regulares, deberán tenerse en cuenta posibles causas no hormonales, y se realizarán los métodos diagnósticos apropiados para excluir procesos malignos, infecciones o embarazo.

En algunas mujeres puede que no se produzca la hemorragia por privación durante el intervalo libre de toma de comprimidos. Si Diane se ha tomado siguiendo las instrucciones descritas en la sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado siguiendo estas instrucciones antes de producirse la primera falta de la hemorragia por privación, o si faltan dos hemorragias por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar el tratamiento con Diane.

### Pruebas de laboratorio

El uso de preparaciones como Diane pueden afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio.

- Los parámetros bioquímicos de función hepática (reducción de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina), tiroidea (aumento de T3 y T4 total debido a un aumento de TBG, reducción de la producción de resina

T3 libre), adrenal (aumento del cortisol en plasma, aumento del cortisol unido a globulina, reducción de la DHGA) y renal (aumento de los niveles de creatinina).

- Los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y fracciones lipídicas/lipoprotéicas.
- Parámetros del metabolismo de los carbohidratos (la tolerancia a la glucosa puede verse disminuida) y parámetros de coagulación y fibrinólisis (aumento de protrombina y de los factores VII, VIII, IX y X; aumento de la agregabilidad plaquetaria inducida por norepinefrina).
- Descenso de los folatos séricos. Esto debe ser considerado en mujeres que se quedan embarazadas al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con AOC, siendo aconsejable la toma de suplementos de ácido fólico antes de la concepción.

Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio. Debe informarse al laboratorio acerca de la utilización de anticonceptivos orales.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Nota: deben consultarse las fichas técnicas de los medicamentos concomitantes con el fin de identificar interacciones potenciales.

Las interacciones entre combinaciones de estrógenos/progestágenos, como Diane, y otros fármacos pueden dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales, lo que puede ocasionar hemorragia por privación y/o fallo de la anticoncepción. En la literatura se han descrito las siguientes interacciones.

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse durante aproximadamente 4 semanas.

Durante el tratamiento con cualquiera de estos fármacos, las mujeres deben utilizar temporalmente un método de barrera además de Diane, o elegir otro método de anticoncepción. El método de barrera debe utilizarse mientras dure la administración concomitante del fármaco, y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

Si el periodo durante el cual se usa el método de barrera sobrepasa el final de los comprimidos del envase de Diane, se comenzará el siguiente envase sin respetar el intervalo usual libre de toma de comprimidos.

- Sustancias que aumentan el aclaramiento de los AOCs

La reducción de la concentración de etinilestradiol puede aumentar la incidencia de sangrado intermenstrual e irregularidades menstruales y reducir la eficacia de Diane.

##### 1. Por reducción del tránsito intestinal

- Antiácidos (principalmente los que contienen magnesio).
- Purgantes.

## 2. Por inducción del metabolismo (isoenzima 3A4 del citocromo P450)

- Anticonvulsivantes: hidantoínas (fenitoína), barbitúricos (fenobarbital), primidona, etosuximida, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato.
- Antituberculostáticos: rifampicina, rifabutina.
- Otros: griseofulvina, lansoprazol, modafinilo, *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan). En el caso de este último el efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas después de interrumpir el tratamiento con hierba de San Juan.

- Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los AOCs

Cuando se administran conjuntamente con AOCs, muchos inhibidores de la proteasa del VIH (indinavir) y del virus de la hepatitis C y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los estrógenos o de los progestágenos. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

- Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los AOCs

- Atorvastatina.
- Inhibidores competitivos por sulfatación en la pared intestinal, tales como ácido ascórbico (vitamina C) y paracetamol.
- Medicamentos que disminuyen el aclaramiento de AHC (inhibidores enzimáticos)
  - La relevancia clínica de las interacciones potenciales con inhibidores enzimáticos es aún desconocida.
  - La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno, del progestágeno o de ambos.
  - Se ha demostrado que dosis de etoricoxib de 60 a 120 mg/día aumentan las concentraciones plasmáticas del etinilestradiol de 1,4 a 1,6 veces respectivamente, cuando se toman conjuntamente con un anticonceptivo hormonal combinado con 0,035 mg de etinilestradiol.
- Medicamentos cuya acción puede modificarse por los anticonceptivos orales combinados
  - Anticoagulantes orales: los AOC reducen el efecto de los anticoagulantes orales probablemente debido al efecto antagonista sobre algunos factores de la coagulación, sin embargo, potencian la acción del acenocumarol.
  - Antidiabéticos orales e insulina: los AOC reducen la tolerancia a la glucosa, dando lugar a una hiperglucemia y pudiendo restar eficacia a los antidiabéticos orales e insulina.

El etinilestradiol puede interferir en el metabolismo de otros fármacos por inhibición de las enzimas microsomales hepáticas o por inducción de la conjugación hepática de fármacos, particularmente glucuronización. De acuerdo a esto, la concentración en plasma y tejidos puede:

### A. Incrementarse

- Ciclosporina: la administración concomitante con AOC incrementa el riesgo de hepatotoxicidad.
- $\beta$ -bloqueantes: los AOC incrementan el AUC y las concentraciones plasmáticas de metoprolol.
- Teofilina.
- Tizanidina
- Corticoides: prednisolona. Los AOC incrementan los niveles de las proteínas transportadoras de corticoides, elevándose la proporción de corticoides unidos a las mismas, retrasándose su eliminación y alargándose su vida media, con el peligro de potenciar sus efectos tóxicos.
- Flunarizina. Se ha observado que el tratamiento concomitante con flunarizina y anticonceptivos orales incrementa el riesgo de galactorrea.

### B. Disminuirse

- Analgésicos: El etinilestradiol puede reducir la intensidad y la duración del efecto analgésico del paracetamol y los salicilatos.
- Clofibratos.

- Lamotrigina.

Los datos clínicos sugieren que el etinilestradiol inhibe el aclaramiento plasmático de los sustratos del CYP1A2, conduciendo a un aumento débil (p.ej., teofilina) o moderado (p.ej., tizanidina) en su concentración plasmática.

#### Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). Por tanto, las mujeres que tomen Diane deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con esta combinación de medicamentos. Diane puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### *Embarazo*

La administración de Diane está contraindicada durante el embarazo (ver sección 4.3). Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Diane, la medicación debe suspenderse inmediatamente. Se han observado efectos adversos en fetos masculinos de rata tras la administración materna de acetato de ciproterona durante la fase de diferenciación hormono-sensible de los órganos genitales (ver sección 5.3).

#### *Lactancia*

La administración de Diane también está contraindicada durante el periodo de lactancia (ver sección 4.3). El acetato de ciproterona puede pasar a la leche de las mujeres en periodo de lactancia. Aproximadamente el 0,2% de la dosis materna llegará al recién nacido a través de la leche, lo que corresponde a una dosis de aproximadamente 1 µg/kg. Durante la lactancia establecida, el 0,02% de la dosis diaria materna de etinilestradiol puede llegar al recién nacido a través de la leche.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Diane sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### **4.8.1 Resumen del perfil de seguridad**

- Las reacciones adversas más frecuentes notificadas con Diane son: náuseas, dolor abdominal, aumento de peso, cefalea, ánimo depresivo, cambios de humor, dolor mamario, sensibilidad mamaria. Ocurren en  $\geq 1$  % de las usuarias.
- El riesgo de tromboembolismo es mayor en usuarias de Diane (ver sección 4.4).

Por otro lado, el uso de anticonceptivos orales se ha asociado con:

- Incremento del riesgo de neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervical.
- Incremento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama (ver sección 4.4).

#### **4.8.2 Tabla de reacciones adversas**

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		vaginitis, incluyendo candidiasis				
Trastornos del sistema inmunológico				reacciones anafilácticas/ anafilactoides, incluyendo casos muy raros de urticaria, angioedema y reacciones graves con síntomas respiratorios y circulatorios	exacerbación del lupus eritematoso sistémico	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			cambios en el apetito (aumento o disminución)	intolerancia a la glucosa	exacerbación de la porfiria	
Trastornos psiquiátricos		cambios de humor, incluyendo depresión; cambios en la libido				
Trastornos del sistema nervioso	cefaleas, incluyendo migrañas	nerviosismo, vértigo			exacerbación de corea	
Trastornos oculares				intolerancia a las lentes de contacto	neuritis óptica*, trombosis vascular retinal.	
Trastornos vasculares				Tromboembolismo	agravamiento de varices	aumento de la presión sanguínea
Trastornos gastrointestinales		náuseas, vómitos, dolor abdominal	cólicos, hinchazón		pancreatitis, adenomas hepáticos, carcinoma hepatocelular	
Trastornos hepatobiliares				ictericia colestásica	colecistopatía incluyendo cálculos biliares**	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			rash, cloasma que puede persistir	eritema nudoso	eritema multiforme	
Trastornos renales y urinarios					síndrome hemolítico urémico	
Trastornos del	sangrados,	dolor				

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
aparato reproductor y de la mama	manchados	mamario, tensión mamaria, aumento mamario, secreción mamaria, dismenorrea, cambios en el flujo menstrual, cambios en la secreción vaginal y ectropión cervical, amenorrea.				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		retención de líquidos, edema, cambios de peso (ganancia o pérdida).				
Exploraciones complementarias			cambios en los niveles lipídicos séricos, incluyendo hipertrigliceridemia	disminución de los niveles séricos de folatos***		

(\*) La neuritis óptica puede llevar a una pérdida de la visión completa o parcial.

(\*\*) Los anticonceptivos orales pueden empeorar enfermedades vesiculares preexistentes y acelerar el desarrollo de éstas en mujeres previamente asintomáticas.

(\*\*\*) Los niveles de folato sérico pueden disminuir. Esto puede tener importancia clínica en mujeres que se queden embarazadas poco después de interrumpir el tratamiento con Diane.

#### 4.8.3 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

Se han notificado los siguientes efectos adversos graves en usuarias de AHCs, que se discuten en la sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”:

- Trastornos tromboembólicos venosos
- Trastornos tromboembólicos arteriales
- Hipertensión
- Tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Aparición o empeoramiento de las alteraciones para las cuales su asociación con el uso de AOCs no es concluyente: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfiria, lupus



eritematoso sistémico, herpes gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico e ictericia colestásica.

- Cloasma
- Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden necesitar el cese de la toma de AOC hasta que los marcadores de la función hepática retornen a la normalidad.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o agravar los síntomas del angioedema.

La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias de AOCs está aumentada de forma muy ligera. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, este aumento es pequeño en relación al riesgo global de cáncer de mama. Se desconoce la causalidad relacionada con el uso de AOC. Para más información, ver secciones 4.3 y 4.4.

### Interacciones

Se puede producir hemorragia intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción como resultado de las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

No se han notificado reacciones adversas graves por sobredosis. Los síntomas que pueden aparecer en este caso son náuseas, vómitos y hemorragia por privación. Puede aparecer hemorragia por privación en chicas incluso antes de su menarquía, si toman accidentalmente este medicamento. No existen antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Ciproterona y estrógeno, código ATC: G03HB01

El acetato de ciproterona ejerce principalmente su actividad antiandrogénica bloqueando los receptores androgénicos. Además, ejerce una acción antigonadotrófica que reduce la síntesis de andrógenos. El etinilestradiol también contribuye aumentando los niveles de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales), por tanto, reduciendo los niveles de andrógenos libres en plasma.

Adicionalmente, la combinación de acetato de ciproterona y etinilestradiol, ejerce su acción anticonceptiva hormonal esencialmente, mediante la inhibición de la ovulación y los cambios producidos en la secreción cervical.

### **Meningioma**

De acuerdo con los resultados de un estudio epidemiológico de cohortes en Francia, se ha observado una asociación dosis-dependiente acumulada entre el acetato de ciproterona y la aparición de meningioma. Este estudio se basó en datos obtenidos de la seguridad social francesa (CNAM) e incluyó a una población de 253.777 mujeres usuarias de comprimidos de ciproterona de 50 – 100 mg. Se comparó la incidencia del meningioma tratado con cirugía o radioterapia entre mujeres expuestas a acetato de ciproterona en dosis

altas (dosis acumulada  $\geq 3$  g) y mujeres con ligera exposición al acetato de ciproterona (dosis acumulada  $< 3$  g). Se demostró una relación dosis-respuesta acumulada.

Dosis acumulada de acetato de ciproterona	Tasa de incidencia (en pacientes-años)	HR <sub>adj</sub> (IC del 95%) <sup>a</sup>
Ligeramente expuestas (<3 g)	4,5/100.000	Ref.
Expuestas a $\geq 3$ g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 a 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 a 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
más de 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> Ajustado en base a la edad como variable tiempo-dependiente y al estrógeno en el momento de la inclusión

Una dosis acumulada de 12 g, por ejemplo, puede corresponder a un año de tratamiento con 50 mg/día durante 20 días cada mes.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

- Acetato de ciproterona

### *Absorción*

Acetato de ciproterona administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Aproximadamente 1,6 horas después de una administración única se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 15 ng/ml. La biodisponibilidad es aproximadamente del 88%.

### *Distribución*

Acetato de ciproterona se fija casi exclusivamente a la albúmina plasmática. Sólo el 3,5-4% de las concentraciones plasmáticas totales del fármaco están presentes como esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no influye sobre la unión a proteínas plasmáticas de acetato de ciproterona. El volumen aparente de distribución de acetato de ciproterona es de aproximadamente  $986 \pm 437$  L.

### *Biotransformación*

Acetato de ciproterona es metabolizado casi completamente. El principal metabolito en plasma fue identificado como  $15\beta$  hidroxí acetato de ciproterona ( $15\beta$ -OH-CPA), que se forma mediante la enzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450. La tasa de aclaramiento del plasma es de aproximadamente 3,6 ml/min/kg.

### *Eliminación*

Los niveles plasmáticos de acetato de ciproterona disminuyen en dos fases que se caracterizan por semividas de aproximadamente 0,8 horas, y aproximadamente 2,3-3,3 días. Acetato de ciproterona se excreta parcialmente sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan por vía urinaria y biliar en proporción aproximada de 1:2. La semivida de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1,8 días.

### *Estado de equilibrio*

La farmacocinética de acetato de ciproterona no está influida por los niveles de SHBG. Tras la administración diaria, los niveles plasmáticos del fármaco aumentan en aproximadamente 2,5 veces, alcanzando el estado de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento.

- Etinilestradiol

#### *Absorción*

Etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 71 pg/ml en 1,6 horas. Durante la absorción y primer paso hepático etinilestradiol es metabolizado extensamente, dando lugar a una biodisponibilidad oral media aproximada del 45% con una gran variación interindividual de aproximadamente el 20-65%.

#### *Distribución*

Etinilestradiol se une en gran medida, pero no específicamente, a la albúmina plasmática (aproximadamente en un 98%), e induce un aumento en las concentraciones plasmáticas de SHBG. Se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 2,8-8,6 l/kg.

#### *Biotransformación*

Etinilestradiol sufre una conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y el hígado. Etinilestradiol es metabolizado principalmente por hidroxilación aromática, pero se forman una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, y éstos aparecen como metabolitos libres y conjugados con glucurónidos y sulfatos. Se determinó una tasa de aclaramiento de aproximadamente 2,3-7 ml/min/kg. In vitro, el etinilestradiol es un inhibidor reversible del CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2, así como un inhibidor basado en el mecanismo del CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2J2.

#### *Eliminación*

Los niveles plasmáticos de etinilestradiol disminuyen en dos fases de disposición caracterizadas por semividas de aproximadamente 1 hora y de 10-20 horas respectivamente. El fármaco no se excreta sin metabolizar, siendo excretados los metabolitos de etinilestradiol por vía urinaria y biliar, en una proporción de 4:6. La semivida de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1 día.

#### *Estado de equilibrio*

El estado de equilibrio se alcanza durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento, cuando los niveles plasmáticos del fármaco, comparados con una dosis única, son superiores en un 60%.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Etinilestradiol

Los datos preclínicos obtenidos en rata, ratones, perros y monos con el etinilestradiol en monoterapia no son predictivos de la situación en humanos tras la administración de Diane. No se observó potencial genotóxico de etinilestradiol en ensayos realizados *in vitro* e *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad en animales con la combinación de los dos principios activos. El potencial carcinogénico de los AOC se aborda en la sección 4.4.

#### Acetato de ciproterona

#### *Toxicidad sistémica*

Los datos preclínicos no muestran un riesgo específico para los humanos basado en estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos.

#### *Embriotoxicidad / teratogenicidad*

Las investigaciones sobre la embriotoxicidad utilizando la combinación de los dos principios activos no mostraron efectos indicativos de un efecto teratogénico tras el tratamiento durante la organogénesis previa al desarrollo de los órganos genitales externos. La administración de acetato de ciproterona durante la fase de diferenciación hormono-sensible de los órganos genitales produce signos de feminización en fetos masculinos de rata tras dosis mayores. La observación de neonatos machos que sufrieron una exposición intrauterina a acetato de ciproterona no mostró ningún signo de feminización.

#### *Genotoxicidad y carcinogenicidad*

Las pruebas de genotoxicidad mostraron que el acetato de ciproterona produce aductos con el ADN y un aumento en la actividad reparadora del ADN en hepatocitos de ratas, monos y humanos (recién aislados). Los niveles de aductos con el ADN en hepatocitos de perro fueron extremadamente bajos. Esta formación de aductos con el ADN se produjo a los niveles de exposición sistémica que cabía esperar en los regímenes posológicos recomendados para acetato de ciproterona con Diane. En ratas tratadas con acetato de ciproterona se observó un aumento de la incidencia de lesiones hepáticas focales, posiblemente preneoplásicas, en las que las enzimas celulares estaban alteradas en ratas hembra, y un aumento de la frecuencia de mutaciones en ratas transgénicas. La experiencia clínica y los estudios epidemiológicos correctamente realizados hasta la fecha no apoyarían un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en seres humanos. Las investigaciones realizadas sobre la tumorigenicidad del acetato de ciproterona en roedores tampoco revelaron ningún indicio de un potencial tumorígeno específico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes (ver sección 4.4).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### *Núcleo del comprimido:*

lactosa monohidrato  
almidón de maíz  
povidona 25  
estearato de magnesio  
talco

#### *Recubrimiento del comprimido:*

sacarosa  
povidona 700 000  
macrogol 6000  
carbonato de calcio  
talco  
glicerol 85% (E422)  
dióxido de titanio (E171)  
óxido de hierro amarillo (E172)  
cera montana glicolada

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

5 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase que contiene un blíster de PVC/ aluminio con 21 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bayer Hispania, S. L.  
Av. Baix Llobregat, 3 - 5  
08970 Sant Joan Despí – Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

55.698

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 10/10/1989

Fecha de la última renovación: 11/12/2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.