

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de cyprotérone ..... 2,000 mg  
Ethinylestradiol ..... 0,035 mg

Pour un comprimé enrobé.

Excipients à effet notoire : un comprimé enrobé contient 31,115 mg de lactose monohydraté de 19,371 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

#### 4. DONNEES 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 microgrammes, comprimé enrobé doit être utilisé uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques.

Dans la mesure où DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé 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

Voie orale.

- DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé : en traitement initial doit être initié de la façon suivante :
  - 1er cycle: prise quotidienne à la même heure d'un comprimé en commençant le premier jour du cycle pendant 21 jours.
  - Cycles suivants : après une pause thérapeutique de 7 jours, reprendre la plaquette suivante pendant 21 jours.
- DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé : en relais d'un contraceptif estroprogestatif oral, doit être initié de la façon suivante :  
Prendre le 1er comprimé de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif du contraceptif estroprogestatif oral, ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés, ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo du contraceptif estroprogestatif oral.

##### Durée de traitement

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.

L'arrêt du traitement par DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé doit faire discuter avec la patiente le besoin d'une contraception.

#### Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés :

L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse. Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié, et poursuivre le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, l'effet contraceptif n'est plus assuré. Prendre immédiatement le dernier comprimé oublié et poursuivre le traitement jusqu'à la fin de la plaquette, en utilisant simultanément une méthode contraceptive de type mécanique (préservatifs, spermicides,...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante, y compris pendant les règles.

#### Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux :

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple : vomissement ou diarrhées), l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète ; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises.

Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés doivent s'appliquer (voir ci-dessus « Cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés »).

### **4.3. Contre-indications**

Ne pas utiliser ce médicament dans les pathologies et/ou situations décrites ci-dessous :

- Utilisation concomitante d'un autre contraceptif hormonal (voir rubrique 4.1),
- En association avec le millepertuis ([voir rubrique 4.5](#)),
- Présence ou antécédents de thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire),
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (infarctus du myocarde, par exemple) ou de prodromes (angor et accident ischémique transitoire, par exemple),
- Présence ou antécédents 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,
  - dyslipoprotéïnémie sévère.
- Prédilection 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) ;
- Pancréatite ou antécédent de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ;
- Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ;
- Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne ;
- Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (exemple: organes génitaux ou seins) ;
- Saignements vaginaux d'origine inconnue ;
- Antécédent de migraine avec signes neurologiques focalisés ;
- Hypersensibilité à l'un des composants actifs ou à l'un des excipients de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé est une association estroprogestative, composée 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).

#### **Durée de traitement**

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).

L'arrêt du traitement par DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé doit faire discuter avec la patiente le besoin d'une contraception.

Les données cliniques et épidémiologiques concernant les associations estroprogestatives sont principalement issues des données obtenues avec d'autres associations estroprogestatives orales. C'est pourquoi les mises en gardes présentées ci-dessous s'appliquent également à DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé.

Si l'un(e) des affections/ facteurs de risque mentionnés ci-dessous est présent(e), les bénéfices de l'utilisation de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé, doivent être évalués de façon individuelle au regard des risques possibles pour la patiente et discutés avec elle avant de commencer à utiliser DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé.

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 microgrammes, comprimé enrobé.

## **RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX ET ARTERIEL**

Avant la prescription, il importe de rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboembolique veineux et artériel et de prendre en compte les contre-indications ou précautions d'emploi.

La survenue de symptômes pouvant faire craindre l'imminence d'une complication impose l'arrêt du traitement: céphalées importantes et inhabituelles, troubles oculaires, élévation de la tension artérielle, signes cliniques de phlébite et d'embolie pulmonaire.

### **Troubles vasculaires**

- L'utilisation de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé 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 microgrammes, comprimé enrobé ou lorsque la patiente reprend son traitement ou lorsqu'elle l'utilise après un intervalle sans contraceptif oral d'au moins un mois. Les événements thromboemboliques veineux peuvent être fatals 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 microgrammes, comprimé enrobé 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 drospirénone.
- Il est possible que l'on compte, parmi les utilisatrices de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé, des patientes pouvant présenter un risque cardiovasculaire accru de façon inhérente, comme celui associé au syndrome des ovaires polykystiques.
- Les études épidémiologiques ont également montré une association entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et une augmentation du risque thromboembolique artériel (infarctus du myocarde, accident ischémique transitoire).
- De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont également été signalés ailleurs, p. ex. au niveau des 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 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 microgrammes, comprimé enrobé ;
- 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 microgrammes, comprimé enrobé n'a pas été interrompue à l'avance.
- obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>).

Le risque thromboembolique artériel 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 microgrammes, comprimé enrobé ;
- dyslipoprotéinémie ;
- obésité (indice de masse corporelle supérieur à  $30 \text{ kg/m}^2$ ) ;
- 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.

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 microgrammes, comprimé enrobé (pouvant être le signe précurseur d'un accident vasculaire cérébral (AVC)) peut constituer un motif d'arrêt immédiat de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé.

Il doit être spécifiquement indiqué aux femmes utilisant DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé de contacter leur médecin en cas de symptômes évoquant une possible thrombose. En cas de thrombose suspectée ou confirmée, l'utilisation de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé doit être interrompue. En raison de la tératogénicité de certains traitements anticoagulants par voie orale, une autre méthode de contraception doit être envisagée si nécessaire.

## **CANCERS GYNECOLOGIQUES**

Certaines études épidémiologiques suggèrent que les associations estroprogestatives orales pourraient être associées à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives orales à long terme (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi dans quelle mesure cette augmentation du risque est liée à des facteurs confondants tels que le comportement sexuel et d'autres facteurs comme le *papilloma virus* humain (HPV).

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a conclu qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes sous association estroprogestative orale. Cette majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 ans qui suivent l'arrêt d'une association estroprogestative orale.

Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers diagnostiqués chez les utilisatrices habituelles ou nouvelles utilisatrices d'une association estroprogestative orale reste faible par rapport au risque global de cancer du sein.

Ces études ne permettent pas d'établir une relation de causalité. Il est possible que, chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives orales, cette augmentation du risque soit due à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques de cette association estroprogestative orale ou à l'association des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices ont tendance à être moins évolués cliniquement par rapport à ceux diagnostiqués chez des femmes n'en n'ayant jamais utilisé.

## **AUTRES**

Dans de rares cas, des tumeurs bénignes du foie, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices d'associations estroprogestatives orales.

Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital. Chez les femmes sous associations estroprogestatives orales, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique.

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie, un risque accru de pancréatite peut survenir en cas d'utilisation d'associations estroprogestatives orales.

Une augmentation modérée de la pression artérielle a été observée chez de nombreuses femmes sous associations estroprogestatives orales: rarement cliniquement significative. Une interruption immédiate du traitement n'est justifiée que dans ces rares cas.

La persistance de chiffres tensionnels élevés ou le non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue prenant une association estroprogestative orale doit faire interrompre celle-ci.

Ce traitement pourra éventuellement être repris après normalisation des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur.

La survenue ou l'aggravation des pathologies suivantes a été observée au cours de la grossesse ou chez des femmes prenant des associations estroprogestatives orales, bien que la responsabilité des estroprogestatifs n'ait pu être établie: ictère et/ou prurit du à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose.

Chez les femmes présentant un angioedème héréditaire, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angioedème.

La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du traitement jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques.

La récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit liés à une cholestase survenue au cours d'une grossesse précédente ou de la prise antérieure d'hormones stéroïdiennes doit faire arrêter le traitement.

Les associations estroprogestatives orales peuvent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose; il n'est cependant pas obligatoire de modifier le traitement chez des diabétiques utilisant une association estroprogestative orale faiblement dosée (contenant moins de 0,05 mg d'éthinylestradiol). Les femmes diabétiques doivent cependant être étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'une association estroprogestative orale.

Des cas d'aggravation de dépression endogène, d'épilepsie, de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique ont été observés sous associations estroprogestatives orales.

Un chloasma peut survenir, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma sous associations estroprogestatives orales doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.

#### Diminution de l'efficacité :

L'efficacité de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés ([voir rubrique 4.2](#)), de troubles gastro-intestinaux ([voir rubrique 4.2](#)) ou de prise concomitante de certains traitements ([voir rubrique 4.5](#)).

#### Troubles du cycle :

Des métrorragies et des « spotting » peuvent apparaître, plus particulièrement pendant les premiers mois d'utilisation. Ils cessent en général spontanément et il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement. Si ces saignements persistent ou apparaissent pour la première fois après une utilisation prolongée, la recherche d'une éventuelle cause organique s'impose.

Chez certaines femmes, sous association estroprogestative orale, les hémorragies de privation peuvent ne pas survenir au cours de l'intervalle libre. Si l'association estroprogestative orale a été prise comme [décrit dans la rubrique 4.2](#), il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si l'association estroprogestative orale n'a pas été prise correctement avant l'absence de la première hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation successives ne se produisent pas, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant de poursuivre le traitement.

#### Examen clinique :

Un examen médical complet (incluant un examen clinique, le recueil des antécédents médicaux et familiaux) est nécessaire avant et périodiquement en cours de traitement; celui-ci tiendra compte des contre-indications ([voir rubrique 4.3](#)) et des mises en garde ([voir rubrique 4.4](#)).

La fréquence et la nature des examens pratiqués tiendront compte des recommandations médicales établies et seront adaptées à chaque patiente. Ils porteront généralement sur: le poids, la tension artérielle, les seins, l'appareil génital, le frottis cervicovaginal, la triglycéridémie et la cholestérolémie, la glycémie.

Il sera conseillé aux femmes de lire attentivement la notice du produit et de respecter les recommandations qu'elle contient.

Les femmes doivent de plus être informées que DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ne protège pas contre l'infection à VIH (SIDA) ou les autres maladies sexuellement transmissibles.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### **Associations contre-indiquées**

###### **+ MILLEPERTUIS**

Diminution des concentrations plasmatiques de l'association estroprogestative orale, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet contraceptif dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

###### **+ CONTRACEPTIF HORMONAL**

Utilisation concomitante d'un autre contraceptif hormonal (voir rubrique 4.3).

##### **Associations déconseillées**

###### **+ INDUCTEURS ENZYMATIQUES**

Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine); rifabutine; rifampicine; névirapine et efavirenz.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique de l'association estroprogestative orale.

###### **+ LAMOTRIGINE**

Eviter de mettre en route une association estroprogestative orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.

Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.

###### **+ MODAFINIL**

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil, en raison de son potentiel inducteur enzymatique.

###### **+ NELFINAVIR**

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en association estroprogestative orale.

###### **+ INHIBITEURS DE PROTEASES BOOSTES PAR RITONAVIR**

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal, due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir.

###### **+ TOPIRAMATE**

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Pour des doses de topiramate  $\geq$  200 mg/jour: risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène.

### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

#### + **BOSENTAN**

Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique de l'association estroprogestative orale.

#### + **GRISEOFULVINE**

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.

Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique de l'association estroprogestative orale.

#### + **LAMOTRIGINE**

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une association estroprogestative orale et après son arrêt.

Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.

#### + **RUFINAMIDE**

Diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol.

Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive en particulier de type mécanique.

### Association à prendre en compte

#### + **ETORICOXIB**

Augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'étoricoxib.

### Autres formes d'interactions

#### **Examens biologiques**

L'utilisation d'associations estroprogestatives orales peut influencer les résultats de certains examens biologiques.

## **4.6. Grossesse et allaitement**

### Grossesse

- *Pour l'éthinylestradiol* : en clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écartier, à ce jour, un risque malformatif, en début de grossesse, des estrogènes administrés seuls ou en association.
- *Pour l'acétate de cyprotérone* : les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence un effet féminisant dose-dépendant de l'acétate de cyprotérone.

En clinique, le risque est potentiel, en cas de fortes doses administrées pendant la période de différenciation sexuelle (de la 8ème semaine d'aménorrhée jusqu'à environ 17 semaines d'aménorrhée).

Toutefois, aucun effet de ce type n'a été rapporté à ce jour sur un suivi d'une centaine de grossesses.

- DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé n'est pas indiqué pendant la grossesse.  
En cas de doute sur l'éventualité d'une grossesse, un test sera pratiqué avant le début du traitement.  
La découverte d'une grossesse, en cours de traitement, ne justifie pas l'interruption de la grossesse ; néanmoins le traitement par DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé devra être arrêté.

### Allaitement

Il n'existe pas de données concernant le passage dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il est déconseillé d'administrer ce médicament chez la femme qui allaite.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

#### 4.8. Effets indésirables

**Il existe une augmentation du risque thromboembolique chez toutes les femmes utilisant DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé (voir rubrique 4.4).**

Les effets indésirables rapportés avec DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé sont répertoriés ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

##### **Affections du système immunitaire**

Fréquence indéterminée : Hypersensibilité

##### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Fréquence indéterminée : Rétention hydrique

##### **Affections psychiatriques**

Fréquence indéterminée :  
Humeur dépressive  
Modification de l'humeur  
Diminution de la libido  
Augmentation de la libido

##### **Affections du système nerveux**

Fréquence indéterminée :  
Céphalées  
Migraine

##### **Affections oculaires**

Fréquence indéterminée : Irritation oculaire par les lentilles de contact

##### **Affections vasculaires**

Rares : Événements thromboemboliques

##### **Affections gastro-intestinales**

Fréquence indéterminée :  
Nausées, Vomissements  
Douleurs abdominales  
Diarrhée

##### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquence indéterminée :  
Rash  
Urticaire  
Erythème noueux  
Erythème multiforme

##### **Affections des organes de reproduction et du sein**

Fréquence indéterminée :  
Douleurs mammaires  
Tension mammaire  
Hypertrophie mammaire  
Pertes vaginales  
Écoulement mammaire

##### **Investigations**

Fréquence indéterminée :  
Prise de poids  
Perte de poids.

Les effets indésirables graves suivants, décrits en rubrique 4.4, ont été signalés chez des femmes utilisant DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé :

- Événements thromboemboliques veineux (phlébite, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire).

- Événements thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

**Effets à l'arrêt du traitement** : aménorrhées post-thérapeutiques.

Des aménorrhées avec anovulation (survenant plus volontiers chez les femmes ayant des antécédents de cycles irréguliers) peuvent s'observer à l'arrêt du traitement. Elles disparaissent en général spontanément. En cas de prolongation, avant toute nouvelle prescription, la recherche d'une éventuelle pathologie hypophysaire s'impose.

**Les effets indésirables graves suivants observés chez des femmes utilisatrices d'associations estroprogestatives orales sont également décrits à la rubrique 4.4. :**

- événements thromboemboliques veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- événements thromboemboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ;
- hypertension artérielle ;
- hyperlipidémies (hypertriglycéridémie et/ou hypercholestérolémie), diabète ;
- saignements intermenstruels, oligoménorrhée, aménorrhée ;
- adénome hypophysaire à prolactine (éventuellement révélé par une galactorrhée) ;
- vertiges, modification de la vision ;
- perturbations chroniques ou sévères de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt de l'association estroprogestative orale jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique ;
- tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes) ;
- chloasma ;
- survenue ou aggravation des symptômes d'angioœdème par les estrogènes chez les femmes présentant un angioœdème héréditaire ;
- survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec les associations estroprogestatives orales n'est pas certaine: maladie de Crohn, colite hémorragique, épilepsie, migraine, endométriose, fibrome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome urémique hémolytique, ictère cholestatique, lithiase biliaire.

La fréquence de diagnostic du cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices d'associations estroprogestatives orales. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, cette augmentation est faible par rapport au risque général de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation d'une association estroprogestative orale reste inconnue ([voir rubriques 4.3 et 4.4](#)).

#### 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 doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.anism.sante.fr](http://www.anism.sante.fr).

## 4.9. Surdosage

Le surdosage peut se manifester par des signes digestifs (nausées, vomissements...) et des troubles du cycle.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : ANTI ANDROGENES et ESTROGENES**

**CODE ATC : G03HB01**

Association estro-antiandrogénique, faiblement dosée en estrogène, DIANE 35 possède les propriétés des deux substances :

- L'effet spécifique antiandrogénique de l'acétate de cyprotérone, par inhibition compétitive de la liaison de la 5- $\alpha$  dihydrotestostérone au récepteur cytosolique des cellules cibles, qui freine la production et l'excrétion de sébum, la croissance et le développement du poil.  
Dérivé de la 17- $\alpha$ -hydroxyprogestérone, il a une action progestative. Son action antigonadotrope est amplifiée par celle de l'éthinylestradiol. L'acétate de cyprotérone ne possède pas d'action estrogénique mais un effet antiestrogène, ni d'action nocive sur la fonction du cortex surrénalien.
- L'effet trophique sur l'endomètre et l'action antigonadotrope des 35  $\mu$ g d'éthinylestradiol.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après absorption rapide et totale, les deux substances actives suivent chacune une voie métabolique propre :

- l'éthinylestradiol circulant est transformé en dérivé sulfoconjugué. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. Il est éliminé avec une demi-vie d'environ 24 heures dans les urines et dans les selles. Les métabolites urinaires sont glycuronoconjugués.
- l'acétate de cyprotérone passe dans la circulation plasmatique sans important effet de premier passage hépatique. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. Il présente une certaine affinité pour le tissu adipeux d'où il est libéré régulièrement pour rejoindre la circulation générale. Il est éliminé avec une demi-vie de 2 jours environ après métabolisation principalement hépatique. L'élimination est complète pour 1/3 urinaire et 2/3 fécale, à 80 % sous forme de métabolites dont le plus important est le 15- $\beta$ -hydroxycyprotérone.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

Les études toxicologiques ont été menées sur chaque composant et leur association. Les études de toxicité aiguë n'indiquent pas de risque particulier, en cas d'ingestion accidentelle d'une forte dose d'estro-progestatif.

Les études en administration répétée n'indiquent pas de risque particulier pour l'homme. Cependant, il est connu que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

Les tests classiques de mutagénèse *in vivo* et *in vitro* n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène ni génotoxique. Cependant, des études plus récentes ont montré que l'acétate de cyprotérone, comme d'autres dérivés stéroïdiens et d'autres principes actifs de nature chimique différente, pouvait induire la formation d'adduits d'ADN (accompagnée d'une augmentation de la réparation de l'ADN), sur des cellules hépatiques de rat et de singe ainsi que sur des hépatocytes humains.

Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à des doses d'exposition, qui pourraient être retrouvées avec les schémas thérapeutiques recommandés pour l'acétate de cyprotérone.

Administré *in vivo* chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque, comme d'autres progestatifs, une augmentation de la fréquence de survenue de lésions hépatiques en foyers, peut-être pré-néoplasiques, avec altération des enzymes cellulaires.

La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Les données cliniques accumulées jusqu'à ce jour ne laissent pas supposer une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez l'homme.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone 25 000, talc, stéarate de magnésium.

Enrobage : saccharose, povidone 7000 000, polyéthylèneglycol 6 000, carbonate de calcium, talc, dioxyde de titane, glycérol, cire de lignite, oxyde de fer jaune (E172).

### 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

21 comprimés sous plaquette (Aluminium/PVC). Boîte de 1, 3 ou 6 plaquette(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

### **BAYER SANTE**

220, AVENUE DE LA RECHERCHE  
59120 LOOS

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 329 697-5 ou 34009 329 697 5 3 : 21 comprimés sous plaquette (Aluminium/PVC), boîte de 1 plaquette.
- 329 698-1 ou 34009 329 698 1 4 : 21 comprimés sous plaquette (Aluminium/PVC), boîte de 3 plaquettes.
- 329 699-8 ou 34009 329 699 8 2 : 21 comprimés sous plaquette (Aluminium/PVC), boîte de 6 plaquettes.

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

#### **NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Emballage extérieur.

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé**

**Acétate de cyprotérone/Ethinylestradiol**

#### **2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Acétate de cyprotérone ..... 2,000 mg

Ethinylestradiol ..... 0,035 mg

Pour un comprimé enrobé

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

Voir la notice pour plus d'informations.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé enrobé.

Boîte de 1, 3 ou 6 plaquette(s) de 21 comprimés.

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

#### **6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Sans objet.

#### **8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

#### **9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Sans objet.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

**BAYER SANTE**  
220, AVENUE DE LA RECHERCHE  
59120 LOOS

**Exploitant**

**BAYER SANTE**  
220, AVENUE DE LA RECHERCHE  
59120 LOOS

**Fabricant**

Sans objet.

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Plaquette.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé**

Acétate de cyprotérone/Ethinylestradiol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Titulaire

**BAYER SANTE**

Exploitant

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DE LOT**

Sans objet.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé**

Acétate de cyprotérone/Ethinylestradiol

#### Encadré

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Sommaire notice

##### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ?
3. Comment prendre DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. comment conserver DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ?
6. Informations supplémentaires

##### **1. QU'EST-CE QUE DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

#### Classe pharmacothérapeutique

DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé est une association de deux hormones : un estrogène et un progestatif (appelée association estroprogestative). Ce médicament freine la production et l'excrétion du sébum ainsi que la croissance et le développement du poil.

#### Indications thérapeutiques

DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé est utilisé pour traiter l'acné, associée ou non à une peau très grasse, et/ou la pilosité excessive chez les femmes en âge de procréer.

Vous ne devez prendre DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé que si les autres traitements anti-acnéiques, notamment les traitements locaux et les antibiotiques, n'ont pas permis d'améliorer votre maladie de peau.

En raison de ses propriétés contraceptives, le médicament devra vous être prescrit uniquement si votre médecin considère qu'un traitement par un contraceptif hormonal est approprié.

##### **A partir de quand agira le traitement ?**

L'efficacité sur l'acné ne se manifeste qu'après plusieurs mois de traitement.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ?

### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Avant de commencer un traitement par DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé et pendant ce traitement, un interrogatoire sur vos antécédents médicaux personnels et familiaux proches sera effectué par votre médecin ainsi qu'un examen médical notamment pour rechercher des contre-indications.

**Comme les autres associations estroprogestatives orales, DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ne protège pas des infections à VIH (SIDA) ou des autres maladies sexuellement transmissibles.**

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### Contre-indications

**Ne prenez jamais DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé :**

Si l'une des situations suivantes vous concerne, signalez-le à votre médecin avant de commencer à utiliser DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé. Votre médecin pourra alors vous conseiller d'utiliser un autre traitement :

- si vous utilisez un autre **contraceptif** hormonal,
- si vous avez (ou avez déjà eu) un **caillot sanguin** dans la jambe (thrombose), dans le poumon (embolie pulmonaire) ou dans une autre partie du corps,
- si vous avez (ou avez déjà eu) une maladie pouvant être le signe précurseur d'une crise cardiaque (p. ex., une angine de poitrine provoquant une douleur intense dans la poitrine) ou d'un accident vasculaire cérébral (accident ischémique transitoire),
- si vous avez (ou avez déjà eu) **une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral**,
- si vous avez une maladie pouvant augmenter le risque de caillot sanguin dans les veines ou les artères, telle que :
  - **diabète associé à une atteinte des vaisseaux sanguins**,
  - **pression artérielle** très élevée,
  - taux de **graisses dans le sang** très élevé (cholestérol ou triglycérides),
- si vous avez des problèmes de **coagulation sanguine** (par exemple, un déficit en protéine C),
- si vous avez (ou avez déjà eu) des **migraines avec des troubles de la vision**,
- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'une des substances actives (l'acétate de cyprotérone ou l'éthinylestradiol) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans [la rubrique 6](#),
- si vous avez (ou avez eu) une pancréatite (inflammation du pancréas),
- si vous avez (ou avez eu) un foie qui fonctionne mal, sans amélioration des tests évaluant son fonctionnement,
- si vous avez (ou avez eu) un cancer du foie (tumeur maligne) ou un développement excessif du foie (tumeur bénigne),
- si vous avez (ou avez eu) un cancer du sein, de l'utérus ou des organes génitaux,
- si vous avez des saignements du vagin dont on ne connaît pas la cause,
- en association avec le millepertuis.

### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

**Faites attention avec DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé :**

DIANE 35 agit également comme un contraceptif oral. Vous et votre médecin devrez prendre en compte toutes les recommandations qui s'appliquent normalement à l'utilisation sécurisée des contraceptifs hormonaux oraux.

Si certaines des situations suivantes vous concernent, vous devez en informer votre médecin avant d'utiliser DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé.

Consultez également votre médecin en cas de survenue ou d'aggravation d'une des pathologies mentionnées ci-dessous au cours de votre traitement par DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé :

- Si l'un de vos parents proches (parents, grands-parents, sœurs...) a eu un cancer du sein.
- Si vous avez une maladie du foie ou de la vésicule biliaire.
- Si vous avez un taux élevé de sucre dans le sang (diabète).
- Si vous avez des kystes sur les ovaires.
- Si vous souffrez de dépression.

- Si vous avez une maladie au long cours causant des inflammations et/ou des saignements au niveau de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique).
- Si vous avez une maladie du sang provoquant des lésions rénales (syndrome urémique et hémolytique).
- Si vous avez une maladie héréditaire affectant la forme de vos globules rouges (drépanocytose).
- Si vous prenez un traitement contre l'épilepsie ([voir également le paragraphe "Prise ou utilisation d'autres médicaments"](#)).
- Si vous avez une maladie du système immunitaire (lupus érythémateux disséminé).
- Si durant une grossesse ou un traitement hormonal, vous avez eu une perte auditive, une maladie du sang (porphyrie), des éruptions de vésicules sur la peau pendant la grossesse (herpès gestationnel), une maladie des nerfs avec des mouvements du corps brusques et non contrôlés (chorée de Sydenham).
- **Évitez toute exposition directe au soleil ou aux rayons ultraviolets** si, avant le traitement ou pendant le traitement, vous avez (ou avez eu) des tâches brun doré (en particulier sur le visage appelées "masque de grossesse").
- Les médicaments contenant des estrogènes peuvent induire ou aggraver les symptômes d'angioœdème en cas d'angioœdème héréditaire. **Consultez immédiatement votre médecin** si vous ressentez l'un des signes suivants: un gonflement de la face, de la langue et/ou de la gorge, une difficulté à avaler ou une urticaire associée à des difficultés pour respirer (symptômes de l'angioœdème).

**Arrêtez de prendre les comprimés et contactez immédiatement votre médecin si vous remarquez les signes possibles d'un caillot sanguin. Ces symptômes sont décrits en rubrique 2 « Caillots sanguins (thrombose) ».**

### **Caillots sanguins (thrombose)**

La prise de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé peut augmenter légèrement le risque d'apparition d'un caillot sanguin (appelé thrombose). Le risque de caillot sanguin lié à la prise de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé n'est que légèrement augmenté par rapport aux femmes qui ne prennent pas DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ou qui n'utilisent aucun contraceptif oral. Une guérison totale n'est pas toujours obtenue et 1 à 2 % des cas peuvent être mortels.

### **Caillots sanguins dans une veine**

Lorsqu'un caillot sanguin se forme dans une veine (thrombose veineuse), il peut boucher la veine. Ceci peut se produire dans les veines des jambes (phlébite), des poumons (embolie pulmonaire) ou de tout autre organe.

L'utilisation d'un contraceptif associant un estrogène et un progestatif augmente le risque d'apparition de ce type de caillots en comparaison avec les femmes qui ne prennent pas de contraceptif oral combiné. Le risque d'apparition d'un caillot sanguin dans une veine est maximal pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif oral. Ce risque n'est pas aussi élevé que le risque d'apparition d'un caillot sanguin pendant la grossesse.

Le risque d'apparition de caillots sanguins dans une veine chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés est encore augmenté dans les cas suivants :

- avec l'âge ;
- **si vous fumez. Il est fortement recommandé d'arrêter de fumer lors de l'utilisation d'un contraceptif hormonal tel que DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé, en particulier si vous êtes âgée de plus de 35 ans ;**
- si l'un de vos proches parents a eu un caillot sanguin dans la jambe, le poumon ou tout autre organe à un âge jeune ;
- si vous êtes en surpoids ;
- si vous devez être opérée ou si vous êtes alitée pendant une longue période en raison d'une blessure ou d'une maladie, ou si votre jambe est immobilisée.

**Si vous êtes dans l'une de ces situations, il est important de prévenir votre médecin que vous utilisez DIANE 35 microgrammes comprimé enrobé car il pourra être nécessaire d'interrompre le traitement. Votre médecin pourra vous demander d'arrêter d'utiliser DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé plusieurs semaines avant une intervention chirurgicale ou tant que votre mobilité est réduite. Votre médecin vous indiquera également à quel moment vous pourrez recommencer à utiliser DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé après avoir retrouvé une mobilité normale.**

### **Caillots sanguins dans une artère**

La présence d'un caillot sanguin dans une artère peut entraîner de graves problèmes. Par exemple, un caillot sanguin dans une artère du cœur peut provoquer une crise cardiaque et, dans le cerveau, il peut provoquer un accident vasculaire cérébral.

L'utilisation d'un contraceptif oral combiné a été associée à une augmentation du risque de caillots dans les artères. Ce risque est encore accru dans les situations suivantes :

- avec l'âge ;
- **si vous fumez. Il est fortement recommandé d'arrêter de fumer lors de l'utilisation d'un contraceptif hormonal tel que DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé, en particulier si vous êtes âgée de plus de 35 ans ;**
- si vous êtes en surpoids ;
- si vous avez une pression artérielle élevée ;
- si l'un de vos proches parents a eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral à un âge jeune ;
- si vous avez des taux élevés de graisses dans le sang (cholestérol ou triglycérides) ;
- si vous avez des migraines ;
- si vous avez des problèmes cardiaques (maladie des valves cardiaques, troubles du rythme).

### **Symptômes associés à la présence de caillots sanguins**

**Arrêtez de prendre DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé et consultez immédiatement votre médecin si vous remarquez les signes possibles d'un caillot sanguin, comme :**

- une toux soudaine inhabituelle ;
- une douleur intense dans la poitrine, pouvant s'étendre au bras gauche ;
- un essoufflement ;
- un mal de tête anormalement intense ou durable, ou une aggravation de vos migraines ;
- une perte de vision partielle ou totale, ou une vision double ;
- une élocution confuse ou des troubles du langage ;
- une modification soudaine de l'audition, de l'odorat ou du goût ;
- des vertiges ou des évanouissements ;
- une faiblesse ou un engourdissement d'une partie du corps ;
- une douleur intense dans l'abdomen ;
- une douleur intense ou un gonflement au niveau de l'une de vos jambes.

Le rétablissement, suite à un caillot sanguin, n'est pas toujours complet. Dans de rares cas, il peut s'ensuivre une invalidité grave et permanente ; le caillot sanguin peut même être mortel.

Immédiatement après un accouchement, les femmes présentent un risque accru de caillots sanguins. Vous devrez donc demander à votre médecin au bout de combien de temps vous pourrez commencer à prendre DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé après l'accouchement.

### **Informations à connaître concernant le risque de cancer du sein :**

Le cancer du sein est plus fréquent chez les femmes qui prennent une association estroprogestative orale sans que l'on sache si ce traitement en est la cause. En effet, il est possible que les femmes prenant ce type de traitement soient examinées plus souvent par leur médecin. Cette différence disparaît progressivement après l'arrêt du traitement.

**Il est donc important d'examiner régulièrement vos seins. Si vous constatez une grosseur au niveau des seins, vous devez contacter votre médecin.**

### **Informations à connaître concernant le risque de cancer du foie :**

Dans de rares cas, les femmes prenant ce traitement peuvent avoir un développement excessif du foie (tumeur bénigne), et plus rarement encore un cancer du foie (tumeur maligne).

**Par conséquent, consultez votre médecin si vous présentez subitement des maux de ventre intenses.**

### **Que faire si vous avez des saignements entre les règles ?**

Des saignements entre les règles peuvent survenir plus particulièrement pendant les premiers mois d'un traitement par DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé. Ils cessent en général spontanément et il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement.

Si ces saignements persistent plusieurs mois ou s'ils apparaissent au bout de plusieurs mois d'utilisation, consultez votre médecin.

### **Que faire si vos règles ne surviennent pas pendant la période d'arrêt entre deux plaquettes ?**

Il est peu probable que vous soyez enceinte :

- si vous avez pris correctement tous les comprimés,

- ET si vous n'avez pas eu de vomissements ou de diarrhées sévères,
- ET si vous n'avez pas pris d'autres médicaments.

Si vous n'avez pas vos règles deux fois de suite, il se peut que vous soyez enceinte. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin. Ne commencez pas la plaquette suivante tant que vous n'êtes pas certaine de ne pas être enceinte.

En cas de doute, ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

### **Si vous devez faire attention à la présence de certains sucres dans votre alimentation**

L'utilisation de ce médicament est déconseillée :

- chez les patientes présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- chez les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/ isomaltase (maladies héréditaires rares).

### *Interactions avec d'autres médicaments*

#### **Prise ou utilisation d'autres médicaments**

Indiquez toujours au médecin qui vous prescrit DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé, si vous prenez d'autres médicaments ou préparations à base de plantes.

Indiquez à votre médecin si vous utilisez un autre contraceptif hormonal ou des préparations à base de millepertuis (utilisées pour traiter une dépression) car l'utilisation concomitante de ces produits à DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé est contre-indiquée. Votre médecin pourra alors vous conseiller d'utiliser un traitement différent.

Indiquez également à tout autre médecin ou dentiste, amené à vous prescrire un médicament (ou à votre pharmacien) que vous utilisez DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé.

Certains médicaments peuvent diminuer l'efficacité de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé et provoquer des saignements entre les règles, tels que :

- les médicaments traitant l'épilepsie (le phénobarbital, la primidone, la phénytoïne, la fosphénytoïne, le topiramate, la carbamazépine, l'oxcarbazépine et le rufinamide),
- les médicaments traitant la tuberculose (la rifampicine et la rifabutine),
- les médicaments traitant une infection par le virus du SIDA (inhibiteur de protéases boostés par ritonavir, névoparine, efavirenz, nelfinavir) ou d'autres maladies infectieuses (la griséofulvine),
- un médicament utilisé pour traiter les endormissements pendant la journée (modafinil),
- le bosentan, traitant l'hypertension artérielle pulmonaire.

Consultez votre médecin si vous souhaitez prendre l'un de ces médicaments alors que vous utilisez DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé.

Un médicament utilisé dans le traitement symptomatique de l'arthrose (étoricoxib) est susceptible d'augmenter les concentrations sanguines de l'estrogène (éthinyloestradiol) contenu dans DIANE 35.

DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé, peut diminuer l'action d'autres médicaments tels qu'un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie (la lamotrigine) et entraîner ainsi une augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser tout médicament.

#### **Examens biologiques :**

Si vous devez effectuer un examen sanguin, informez votre médecin ou l'équipe du laboratoire que vous prenez DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé, ce produit pouvant modifier les résultats de certains examens.

### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Sans objet.

### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

## *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

### **Grossesse**

Si vous êtes enceinte, ce médicament n'a pas lieu de vous être prescrit.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, arrêtez de prendre ce médicament. Prévenez et consultez votre médecin, afin de se conformer à ses recommandations.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Allaitement**

L'utilisation de ce médicament est déconseillée si vous allaitez.

Si vous souhaitez allaiter votre enfant, prévenez votre médecin afin de vous conformer à ses recommandations.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

## *Sportifs*

Sans objet.

## *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

## *Liste des excipients à effet notoire*

### **Informations importantes concernant certains composants de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé :**

Ce médicament contient du lactose et du saccharose ([voir le paragraphe "Si vous devez faire attention à la présence de certains sucres dans votre alimentation"](#)).

## **3. COMMENT PRENDRE DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ?**

### *Instructions pour un bon usage*

Sans objet.

## *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

### **Posologie**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

- Prenez régulièrement 1 comprimé par jour au même moment de la journée (celui où vous risquez le moins de l'oublier), pendant 21 jours consécutifs.
- Puis ne prenez pas de comprimé pendant 7 jours.
- Commencez la plaquette suivante après cet arrêt de 7 jours.

### **Mode d'administration**

Ce médicament est utilisé par voie orale.

### **Quand devez vous débiter le traitement ?**

Deux cas peuvent se présenter :

### **Si vous ne prenez pas de contraceptif oral avant de commencer DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé:**

Prenez le premier comprimé de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé, le premier jour de vos règles, puis un comprimé par jour selon l'ordre indiqué par les flèches.

**Si vous prenez un contraceptif oral avant de commencer DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé:**

Prenez de préférence le premier comprimé de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé, le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du contraceptif oral ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt de prise du contraceptif oral (ou après la prise du dernier comprimé inactif du contraceptif oral). En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin.

**Durée du traitement**

Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps vous devez continuer à prendre ce médicament.

Le traitement devra être poursuivi plusieurs mois. Les premiers signes d'amélioration sur l'acné apparaissent au bout de 3 ou 4 mois et parfois plus.

**Symptômes et instructions en cas de surdosage****Si vous avez pris plus de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé, que vous n'auriez dû :**

Le surdosage peut se manifester par des signes digestifs (nausées, vomissements...) et des troubles du cycle.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses****Si vous oubliez de prendre DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé :**

L'oubli d'un comprimé expose à un risque de grossesse.

- Si l'oubli est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prenez immédiatement le comprimé oublié, et poursuivez le traitement normalement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.
- Si l'oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure normale de la prise, il existe un risque de grossesse.
  - prenez immédiatement le dernier comprimé oublié.
  - poursuivez le traitement jusqu'à la fin de la plaquette,
  - utilisez en même temps une contraception locale (préservatifs, spermicides...) jusqu'à la reprise de la plaquette suivante, y compris pendant les règles,
  - il est néanmoins recommandé de prendre l'avis de votre médecin.

**Que faire en cas de vomissements ou de diarrhées sévères ?**

Si vous vomissez dans les 3 ou 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé ou si vous avez une diarrhée sévère, l'absorption du comprimé peut ne pas être complète et l'effet contraceptif diminué.

La situation est identique à un oubli de comprimé.

Après des vomissements ou une diarrhée, prenez un autre comprimé d'une plaquette de réserve dès que possible et de préférence dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de prise.

Si vous ne pouvez pas respecter ce délai ou si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés s'appliquent. Reportez-vous au paragraphe « Si vous oubliez de prendre DIANE 35 microgrammes comprimé enrobé ».

**Risque de syndrome de sevrage****Si vous voulez arrêter de prendre DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé :**

Vous pouvez arrêter de prendre DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé quand vous le souhaitez.

Si vous ne souhaitez pas être enceinte, demandez conseil à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **Effets indésirables rares (pouvant affecter 1 à 10 utilisatrices sur 10 000) :**

- caillot sanguin dans une veine (thrombose) : dans une jambe (phlébite), dans les poumons (embolie pulmonaire), ou dans une autre partie du corps,
- caillot sanguin dans une artère (crise cardiaque, accident vasculaire cérébral (AVC)).

#### **Effets indésirables rapportés au cours de l'utilisation de DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé, pour lesquels la fréquence est indéterminée :**

- allergie (gonflements du visage, de la gorge, démangeaisons, difficultés à respirer...),
- rétention d'eau (visible par des gonflements),
- humeur dépressive,
- modification de l'humeur,
- modification de la libido (augmentation ou diminution du désir sexuel),
- maux de tête, migraine,
- irritation des yeux par les lentilles de contact,
- nausées, vomissements,
- douleurs au ventre,
- diarrhée,
- éruptions sur la peau (rash), urticaire (rougeur de la peau s'accompagnant de démangeaisons),
- petites boules sous la peau (érythème noueux ou multiforme).
- douleurs, tension des seins,
- écoulement mammaire,
- hypertrophie mammaire (augmentation du volume des seins),
- pertes vaginales,
- modification du poids (augmentation ou diminution).

#### **Effets indésirables rapportés à l'arrêt du traitement**

- absence de règles (aménorrhée).

#### **Des effets indésirables graves ont également été observés chez les femmes utilisatrices d'associations estroprogestatives ([voir également rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé](#)) :**

- maladies du cœur et des vaisseaux sanguins: hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, phlébite, embolie pulmonaire,
- biologiques: quantité excessive de cholestérol, triglycérides ou de sucre dans le sang,
- perturbation du fonctionnement du foie, tumeurs bénignes ou malignes du foie,
- rareté des règles voire arrêt des règles pendant ou à l'arrêt du traitement, saignements entre les règles,
- adénome de l'hypophyse sécrétant de la prolactine (pouvant se révéler par un écoulement de lait par le mamelon),
- vertiges,
- modification de la vision,
- apparition de taches brunes sur le visage,
- survenue ou aggravation des symptômes d'angioœdème,
- survenue ou aggravation de certaines affections: maladies au long cours causant des inflammations et/ou des saignements au niveau de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique), épilepsie, migraine, endométriose, fibrome utérin, porphyrie (maladie du sang), lupus érythémateux disséminé (maladie du système immunitaire), éruptions de vésicules sur la peau pendant la grossesse (herpès gestationnel), chorée de Sydenham (maladie des nerfs avec des mouvements du corps brusques et non contrôlés), syndrome urémique hémolytique (maladie du sang provoquant des lésions rénales), jaunisse (ictère cholestatique), calculs biliaires.

## Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. COMMENT CONSERVER DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

### *Date de péremption*

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

### *Conditions de conservation*

Pas de précautions particulières de conservation.

### *Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### *Liste complète des substances actives et des excipients*

#### **Que contient DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé ?**

##### **Les substances actives sont :**

Acétate de cyprotérone .....	2,000 mg
Ethinylestradiol .....	0,035 mg

Pour un comprimé enrobé.

##### **Les autres composants sont :**

Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone 25 000, talc, stéarate de magnésium.

Enrobage : saccharose, povidone 7000 000, polyéthylène glycol 6 000, carbonate de calcium, dioxyde de titane, glycérol, cire de lignite, oxyde de fer jaune (E172).

### *Forme pharmaceutique et contenu*

#### **Qu'est-ce que DIANE 35 microgrammes, comprimé enrobé et contenu de l'emballage extérieur ?**

Ce médicament se présente sous forme de comprimé enrobé.

Boîte de 1, 3 ou 6 plaquette(s) de 21 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### *Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

#### **Titulaire**

**BAYER SANTE**  
220, AVENUE DE LA RECHERCHE  
59120 LOOS

**Exploitant**

**BAYER SANTE**  
220 AVENUE DE LA RECHERCHE  
59120 LOOS

**Fabricant**

**DELPHARM LILLE S.A.S**  
ZI DE ROUBAIX EST  
RUE DE TOUFFLERS  
59390 LYS -LEZ-LANNOY

OU

**BAYER WEIMAR GmbH und Co. KG**  
DOBEREINERSTRASSE 20  
99427 WEIMAR  
ALLEMAGNE

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Sans objet.

*Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.**

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

*Autres*

Sans objet.