

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|  |   |
|--|---|
| <b>Nombre del producto:</b>                  | <b>Diane® 35</b>  |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                   | Gragea  |
| <b>Fortaleza:</b>                            | -   |
| <b>Presentación:</b>                         | Estuche por un blíster de PVC/AL con 21 grageas.          |
| <b>Titular del Registro Sanitario, país:</b> | Bayer Pharma AG, Alemania.                                |
| <b>Fabricante, país:</b>                     | Schering Do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda., Brasil. |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>         | 1782  |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                 | 18 de julio de 2002.                                      |
| <b>Composición:</b>                          |   |
| Cada gragea contiene:                        |   |
| Acetato de ciproterona                       | 2,000 mg  |
| Etinilestradiol                              | 0,035 mg  |
| Lactosa                                      | 31,115 mg   |
| Glicerol                                     | 0,137 mg  |
| Sacarosa                                     | 19,374 mg   |
| <b>Plazo de validez:</b>                     | 36 meses  |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>        | Almacenar por debajo de 30 °C.                            |

### Indicaciones terapéuticas:

Para el tratamiento del acné moderado a grave relacionado a la sensibilidad del andrógeno (con o sin seborrea) y/o el hirsutismo en las mujeres en edad reproductiva.

Diane 35 se debe utilizar sólo después de que haya fallado la terapia tópica o los tratamientos con antibióticos sistémicos para la terapia del acné.

Debido a que Diane 35 también es un anticonceptivo hormonal, no se debe utilizar en combinación con otros anticonceptivos hormonales (consultar la Sección 4.3).

### Contraindicaciones:

Las preparaciones que contienen combinaciones de estrógenos/progestágenos no se deben utilizar en presencia de ninguna de las condiciones que se enlistan a continuación. Si alguna de ellas aparece por primera vez durante su uso, se debe discontinuar el producto de inmediato.

Uso concomitante de otros anticonceptivos hormonales .

Trombosis venosa existente o previa (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).

Antecedentes médicos personales o de la familia de tromboembolismo venoso (VTE, venous thromboembolism) idiopático y conocido (en donde el antecedente médico familiar se relaciona al VTE en un hermano o progenitor a una edad relativamente temprana).

Trombosis arterial existente o previa (por ejemplo, infarto de miocardio) o trastornos previos (por ejemplo, angina de pecho y ataque isquémico transitorio).

Accidente cerebrovascular existente o previo.

Presencia de los factores de riesgo grave o en gran cantidad para la trombosis venosa o arterial (consultar la Sección 4.4), tales como:

Diabetes mellitus con síntomas vasculares.

Hipertensión grave.

Dislipoproteinemia grave.

Predisposición hereditaria o adquirida de trombosis venosa o arterial, por ejemplo, resistencia de la proteína C activada (resistencia de la APC [activated protein C]), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).

Anemia de células falciformes.

Pancreatitis o antecedentes de la misma si está relacionada con la hipertrigliceridemia grave y/u otras alteraciones en el metabolismo lipídico.

Trastornos hepáticos graves (también trastornos del sistema excretor tales como síndrome de Dubin-Johnson y síndrome de Rotor) siempre y cuando los valores de la función hepática no hayan regresado a la normalidad.

Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).

Sangrado vaginal no diagnosticado.

Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.

Fumadores

Malignidades conocidas o sospecha de las mismas influenciadas por el esteroide sexual (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas).

Antecedentes de ictericia idiopática de embarazo, prurito grave de embarazo o herpes gestacional, empeoramiento de la otosclerosis con cada embarazo.

Presencia de un deseo de quedar embarazada, embarazo, periodo de lactancia

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Diane 35 no se utiliza en los hombres.

#### **Precauciones:**

Diabetes, hipertensión, varices, otosclerosis, esclerosis múltiple, epilepsia, porfiria, tetania, corea menor.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Diane 35 está compuesto de acetato de ciproterona del progestágeno y de etinilestradiol del estrógeno y se administra durante 21 días de un ciclo mensual. Tiene una composición similar a aquella de un anticonceptivo oral combinado (COC, combined oral contraceptive).

Duración de la administración

El tiempo de alivio de los síntomas es de al menos tres meses. El médico de tratamiento debe realizar revisiones médicas periódicas en caso de que aún sea necesario el tratamiento.

Si alguno de los trastornos/factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, los beneficios del uso de Diane 35 deben evaluarse en relación a los posibles riesgos para cada mujer y deben analizarse con ella antes de que decida

Utilizar Diane 35 En caso de empeoramiento/exacerbación o la primera aparición de cualquiera de estos trastornos o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico. Entonces, el médico debe decidir si el uso de Diane 35 debe discontinuarse.

#### Enfermedades circulatorias

El uso de Diane 35 conlleva un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (VTE) en comparación a su no uso. El riesgo adicional del VTE en la mujer es mayor durante el primer año de uso inicial de Diane 35 o de acuerdo al reinicio del uso o un cambio después de un intervalo sin toma de comprimidos de al menos un mes. El tromboembolismo venoso puede ser mortal en 1-2% de los casos.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia del VTE es de 1.5 a 2 veces más alta en las usuarias de Diane 35 en comparación con las usuarias de anticonceptivos orales combinados (COC) que contienen levonorgestrel y puede ser similar al riesgo de los COC que contienen desogestrel / gestodeno / drospirenona.

Es probable que el grupo de usuarias de Diane 35 incluya a pacientes que tienen un riesgo cardiovascular congénito en aumento, por ejemplo, debido al síndrome de ovario poliquístico.

Además, los estudios epidemiológicos también han relacionado el uso de los anticonceptivos hormonales con un riesgo aumentado de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio).

En casos muy raros, la trombosis se ha reportado que ocurre en otros vasos sanguíneos entre usuarias de anticonceptivos hormonales, por ejemplo, arterias y venas del hígado, mesenterio, riñón, cerebro o retina.

Los siguientes pueden ocurrir como síntomas de una trombosis venosa o arterial o de un accidente cerebrovascular: dolor y/o hinchazón inusual y unilateral de una pierna; dolor grave repentino en el pecho, ya sea o no que radique en el brazo izquierdo; disnea repentina; aparición repentina de tos; cualquier cefalea inusual, grave o prolongada; pérdida repentina para ver de manera parcial o por completo; diplopía; dificultad para hablar o afasia; vértigo; desmayo con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento muy notable que afecta de manera repentina un lado o una parte del cuerpo; alteraciones motrices; abdomen "agudo".

El riesgo de eventos tromboembólicos venosos aumenta con:

La edad avanzada.

El tabaquismo (el riesgo aumenta más con el consumo aumentado de tabaco y la edad, en especial en mujeres mayores de 35 años de edad. Se debe recomendar ampliamente a las mujeres mayores de 35 años de edad que no fumen si desean utilizar Diane 35).

Los antecedentes familiares positivos (es decir, algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o progenitor a una edad relativamente temprana). Si se sospecha de una predisposición hereditaria, la mujer debe enviarse a un especialista para asesoría antes de decidir sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal.

Confinamiento prolongado en cama, cirugía mayor, cirugía en la pierna o trauma grave. En estas situaciones, se recomienda que se descontinúe el uso (en caso de cirugía programada, al menos cuatro semanas antes) y no reiniciarlo hasta dos semanas después de recuperar por completo la movilidad. Si el uso de Diane 35 no se ha discontinuado de manera anticipada, se debe considerar la terapia con agentes antitrombóticos.

La obesidad (índice de masa corporal por encima  $30 \text{ kg/m}^2$ ).

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con:

La edad avanzada.

El tabaquismo (el riesgo aumenta más con el consumo aumentado de tabaco y la edad, en especial en mujeres mayores de 35 años de edad. Se debe recomendar ampliamente a las mujeres mayores de 35 años de edad que no fumen si desean utilizar Diane 35).

La dislipoproteinemia.

La obesidad (índice de masa corporal por encima de  $30 \text{ kg/m}^2$ ).

La hipertensión.

La migraña.

La enfermedad cardíaca valvular.

La fibrilación auricular.

Los antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o progenitor a una edad relativamente temprana). Si se sospecha de una predisposición hereditaria, la mujer debe enviarse a un especialista para asesoría antes de decidir sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal.

Otras enfermedades que se han relacionado a eventos adversos circulatorios incluyen la diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico y enfermedad inflamatoria intestinal crónica (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Se debe considerar el riesgo aumentado de tromboembolismo en el puerperio.

Un aumento en la frecuencia o gravedad de las migrañas durante el uso de Diane 35 (que puede ser representativo de un evento cerebrovascular) puede ser el motivo para una discontinuación inmediata de Diane 35.

A las mujeres que utilizan Diane 35 se les debe indicar de manera específica que se pongan en contacto con su médico en caso de que presenten posibles síntomas de trombosis. Diane 35 debe discontinuarse en caso de sospecha o confirmación de la trombosis. Debido a la teratogenicidad de los anticoagulantes (cumarinas), se deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados. Tumores

Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso a largo plazo de los anticonceptivos orales combinados puede contribuir a un riesgo aumentado de cáncer del cuello uterino. Aún continúa la controversia sobre el grado al cual esto se puede atribuir al comportamiento sexual y a otros factores, tales como infección por el virus del papiloma humano (HPV, human papillomavirus).

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que hay un ligero riesgo relativo aumentado ( $RR = 1.24$ ) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente usan anticonceptivos orales combinados. El riesgo de exceso gradualmente desaparece durante el curso de 10 años después de suspender el uso de los COC. Debido a que el cáncer de mama es poco común en mujeres menores de 40 años de edad, el número de exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de COC es pequeño en relación al riesgo general del cáncer de mama. Estos estudios no proporcionan evidencia para la causa. El patrón observado del riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico temprano de cáncer de mama en usuarias de COC, los efectos biológicos de los COC o una combinación de ambos. Los diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que alguna vez fueron usuarias tienden a ser menos avanzados clínicamente que los diagnósticos de cáncer en usuarias que nunca fueron usuarias.

En casos raros, se han reportado tumores hepáticos benignos, y en casos aún más raros, tumores hepáticos malignos, los cuales posiblemente conllevan a hemorragias intraabdominales que ponen en riesgo la vida, después del uso de sustancias hormonales, tales como aquellas que contiene Diane 35. Se deberá incluir un tumor hepático en el diagnóstico diferencial en caso de que se presenten quejas en el abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

#### Disminución de la eficacia

La eficacia anticonceptiva de Diane 35 puede disminuir en caso de, por ejemplo, comprimidos olvidados, alteraciones gastrointestinales o ciertos medicamentos concomitantes.

Diane 35 contiene lactosa por comprimido. Los pacientes con intolerancia genética rara a la galactosa o a la fructosa, deficiencia de lactasa, mala absorción de la glucosa-galactosa o deficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar Diane 35.

#### Efectos indeseables:

Existe un riesgo aumentado de tromboembolismo en todas las mujeres que utilizan Diane 35.

El riesgo se puede agravar mediante factores agregados (tabaquismo, hipertensión, trastornos de coagulación o alteraciones en el metabolismo lipídico, obesidad, venas varicosas, flebitis previa y trombosis).

Para conocer más efectos secundarios serios, tales como los tumores hepáticos, cáncer del cuello uterino y cáncer de mama, consulte la Sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

Los efectos secundarios que se han reportado en usuarias de Diane 35, pero para los cuales no se ha confirmado ni rechazado la relación, son los siguientes:

| Clase de sistema u órgano                       |   | Frecuencia de los eventos adversos    |                                       |
|---|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Frecuentes<br>(≥ 1/100)                         | Poco frecuentes<br>≥ 1/1000 y < 1/100                                     | Muy poco frecuentes<br>(< 1/1000)     |                                       |
| Trastornos oculares                             |   | Intolerancia a los lentes de contacto |                                       |
| Trastornos vasculares                           |   | Tromboembolismo                       |                                       |
| Trastornos gastrointestinales                   | Náusea, dolor abdominal   | Vómitos, diarrea                      |                                       |
| Trastornos del sistema inmunológico             |   | Hipersensibilidad                     |                                       |
| Investigaciones                                 | Aumento de peso   | Aumentos en la presión arterial       | Disminución de peso                   |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    |   | Retención de líquidos                 |                                       |
| Trastornos del sistema nervioso                 | Cefalea   | Migraña                               |                                       |
| Trastornos psiquiátricos                        | Humor deprimido o alterado  | Disminución de la libido              | Aumento de la libido                  |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Dolor de la mama, tensión de la mama, sangrado entre períodos menstruales | Hipertrofia mamaria                   | Secreción de las mamas, flujo vaginal |
| Trastornos de la piel y del tejido              | Erupción, urticaria,  | Eritema nudoso,                       | eritema                               |

subcutáneo

cloasma

multiforme

Es importante el reporte de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite una monitorización continua del equilibrio entre el beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que reporten cualquier sospecha de reacción adversa.

### **Posología y método de administración:**

Diane 35 inhibe la ovulación y por lo tanto tiene una eficacia anticonceptiva. Por lo tanto, las pacientes que utilizan Diane 35 no deberán utilizar un anticonceptivo hormonal adicional, debido a que esto ocasiona una sobredosis de hormonas y no es necesario para la protección anticonceptiva efectiva. Por la misma razón, las mujeres que desean quedar embarazadas no deben utilizar Diane 35. Diane 35 debe tomarse de manera regular para alcanzar una eficacia terapéutica adecuada y una protección anticonceptiva efectiva.

Vía de Administración: Oral

### **Uso**

Los comprimidos deben tomarse en el orden que se indica en el envase todos los días aproximadamente a la misma hora con un poco de líquido según sea necesario. Se debe tomar un comprimido cada día durante 21 días consecutivos. Cada envase posterior se debe iniciar después de un intervalo sin ingesta de comprimidos de 7 días, durante el cual debe ocurrir el sangrado por privación, que a menudo inicia en el segundo o tercer día después de tomar el último comprimido y puede continuar hasta que se inicie el siguiente envase.

La protección anticonceptiva inicia el primer día en que se toman los comprimidos y también continúa durante los 7 días sin ingesta de comprimidos. Por lo tanto, se debe descontinuar el uso simultáneo de anticonceptivos hormonales.

### **Exploración y consulta médica**

Antes de utilizar, se recomienda realizarse una exploración médica minuciosa y general (incluidos el peso corporal, la presión arterial, el corazón, las piernas y la piel, prueba de orina para la diabetes y pruebas diagnósticas hepáticas, cuando sean necesarias) así como exploraciones ginecológicas (incluidas las mamas y una muestra citológica obtenida de la porción vaginal del cérvix y el cérvix) y recopilar de manera minuciosa los antecedentes médicos de la familia con el fin de poder detectar enfermedades que requieren tratamiento así como riesgos. Debe descartarse el embarazo. Se recomienda realizarse revisiones médicas cada seis meses durante el uso de los comprimidos.

Los trastornos del sistema de coagulación deben descartarse en caso de que eventos tromboembólicos (por ejemplo, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) hayan ocurrido en familiares consanguíneos a una edad temprana.

También se debe advertir a las mujeres que la ingesta de anticonceptivos orales no protege contra las infecciones por VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

## Inicio del tratamiento

Sin uso previo de anticonceptivos hormonales (durante el último mes)

La ingesta diaria del comprimido tiene que comenzar el día 1 del ciclo natural de la mujer (el primer día de su sangrado menstrual). Si el tratamiento se inicia entre los días 2 y 5, se recomienda utilizar una protección anticonceptiva adicional (anticonceptivo de barrera) durante los primeros 7 días del uso de comprimidos.

Sólo las mujeres con amenorrea deben iniciar el tratamiento de manera inmediata como lo haya indicado su médico; en dicho caso, el primer día de uso del comprimido equivale al primer día del ciclo menstrual y el conteo realiza conforme a las siguientes recomendaciones.

Uso previo de anticonceptivos orales combinados o uso de un anillo vaginal o un parche transdérmico.

Diane 35 debe iniciarse de preferencia el día después de haber tomado el último comprimido que contiene hormonas del producto de combinación anterior (o después de retirar el anillo o el parche), pero a más tardar el día después del intervalo usual sin toma de comprimidos o el día después de haber tomado el último comprimido de placebo del producto de combinación anterior. Si previamente se utilizó un anillo o parche, se debe iniciar Diane 35 de preferencia el día en que éste se retira, pero a más tardar el día en que es necesario realizar la readministración del anticonceptivo anterior.

Cambio de un producto basado exclusivamente en progestágenos (minipíldora, inyección, implante) o de un sistema intrauterino de liberación (IUS, intrauterine delivery system).

Si se ha utilizado previamente la minipíldora, se puede iniciar Diane 35 en cualquier día (el cambio de un implante o sistema intrauterino debe realizarse el día de su retiro y en el momento en que se debe aplicar la siguiente inyección, cuando se realiza el cambio de un anticonceptivo inyectable). Sin embargo, en todos los casos, es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales durante los primeros 7 días del uso de comprimidos.

Después de un aborto en el primer trimestre

El uso de comprimidos se puede iniciar de manera inmediata. En este caso, no es necesario implementar precauciones anticonceptivas adicionales.

Después de un parto o un aborto en el segundo trimestre

El uso de comprimidos debe iniciarse del día 21 al 28 después del parto o después de un aborto en el segundo trimestre. Si el uso se inicia después, se debe utilizar un anticonceptivo de barrera adicional durante los primeros 7 días de la toma de comprimidos. Sin embargo, si se ha tenido relaciones sexuales, se debe descartar el embarazo o debe presentarse el primer periodo menstrual antes de iniciar el uso de comprimidos.

Duración de la administración

El tiempo de alivio de los síntomas es de al menos tres meses. El médico de tratamiento debe realizar revisiones médicas periódicas en caso de que aún sea necesario el tratamiento.

La duración del uso depende de la gravedad de los síntomas de androgenización y su respuesta al tratamiento. El acné y la seborrea por lo general responden antes que el hirsutismo. Se recomienda tomar Diane 35 durante al menos otros 3 o 4 ciclos después de que los signos hayan disminuido.

Si hay una falta de respuesta o sólo una respuesta insuficiente en el tratamiento de Acné grave o seborrea durante al menos seis meses, o

Hirsutismo durante al menos 12 meses.

Se debe considerar o incluso se debe volver a considerar el enfoque del tratamiento.

Tan pronto como los signos de androgenización hayan disminuido pero aún se desee utilizar anticonceptivos, es posible que se deba realizar un cambio a un anticonceptivo oral de dosis baja. En caso de que los síntomas de androgenización se vuelvan a presentar, se debe reiniciar el tratamiento con Diane 35. Cuando se reinicia el tratamiento con Diane 35 (después de un intervalo sin toma de comprimidos de al menos 4 semanas), se debe considerar el riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (consultar la Sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Qué hacer cuando se ha olvidado tomar un comprimido

Si una usuaria de Diane 35 olvida tomar un comprimido a la hora habitual, éste se debe tomar en un periodo de 12 horas. Todos los comprimidos posteriores se deberán tomar nuevamente a la hora habitual. La protección anticonceptiva no se ve afectada. Si han transcurrido más de 12 horas, el anticonceptivo ya no es eficaz. Cuando se ha olvidado tomar los comprimidos, existen dos cosas básicas que se deben tener en cuenta:

La ingesta del comprimido nunca debe interrumpirse durante más de 7 días.

Para tener una protección anticonceptiva adecuada, es decir, para lograr la supresión del sistema hipotalámico-hipofisario-ovárico, es necesario tomar las tabletas durante 7 días.

Como consecuencia, las siguientes recomendaciones se pueden hacer para la práctica de rutina.

#### Semana 1

Se debe tomar el comprimido olvidado tan pronto como sea posible, aunque esto implique tomar dos comprimidos a la vez. Los comprimidos restantes se deben tomar a la hora habitual. Sin embargo, durante los siguientes 7 días, se debe utilizar un anticonceptivo de barrera adicional, tal como un preservativo. Si se ha tenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. El riesgo de embarazo es mucho más alto entre más comprimidos haya olvidado y éstos se encuentren más cerca al intervalo regular sin toma de comprimidos.

#### Semana 2

Se debe tomar el comprimido olvidado tan pronto como sea posible, aunque esto implique tomar dos comprimidos a la vez. Los comprimidos restantes se deben tomar a la hora habitual. Siempre y cuando los comprimidos se hayan tomado de manera correcta en los 7 días posteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Si este no es el caso o si se ha olvidado tomar más de 1 comprimido, se recomienda utilizar medidas de protección adicionales durante 7 días.

#### Semana 3

Si se acerca el periodo de 7 días sin toma de comprimidos, ya no se puede garantizar la protección anticonceptiva completa. Por otro lado, la disminución de la eficacia anticonceptiva se puede evitar al ajustar el esquema de toma de comprimidos. Por tanto, si se sigue cualquiera de los dos procedimientos siguientes, no necesitará



utilizar medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, la mujer haya tomado todos los comprimidos de manera correcta.

Si este no es el caso, la mujer deberá seguir el procedimiento que se describe en la opción 1 y también deberá utilizar medidas anticonceptivas adicionales durante los siguientes 7 días.

La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como sea posible, aunque esto implique tomar dos comprimidos a la vez. Los comprimidos restantes se deben tomar a la hora habitual. El siguiente envase blíster se debe iniciar de manera directa después de terminar el envase blíster actual, es decir, no habrá un intervalo sin toma de comprimidos entre los dos envases. Es poco probable que la usuaria presente un sangrado por privación antes de terminar el segundo envase, sin embargo, puede presentarse un manchado o sangrado leve durante el uso de comprimidos.

También se puede recomendar discontinuar el uso de comprimidos del envase blíster actual, seguido de un intervalo sin toma de comprimidos de hasta 7 días, incluidos los días en los cuales se olvidó tomar los comprimidos. Posteriormente, se debe iniciar el uso del siguiente envase.

En caso de que se haya olvidado tomar comprimidos y de que no se presente el sangrado por privación durante el siguiente intervalo regular sin toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de un embarazo.

Ausencia del sangrado por privación

En caso de que no se presente el sangrado por privación, se debe discontinuar el uso hasta que se descarte con certeza el embarazo.

Qué hacer en caso de presentar sangrado entre periodos menstruales

Es imprescindible continuar con la toma de Diane 35 en caso de presentar un sangrado entre periodos menstruales. El manchado por lo general desaparece de manera espontánea o se puede resolver en un periodo de 4 a 5 días, al igual que el sangrado entre periodos menstruales de intensidad menstrual (sangrado leve), mediante la administración adicional de 25 - 50 µg de etinilestradiol (pero sin prolongar más el último comprimido de un envase de Diane 35).

Si el sangrado leve no desaparece o si se vuelve a presentar, se recomienda realizar una exploración minuciosa para descartar una causa orgánica, incluido el legrado.

Esto también aplica para el manchado, el cual se presenta a intervalos irregulares en diversos ciclos consecutivos o el cual se presenta por primera vez después del uso prolongado de Diane 35. En estos casos, el sangrado por lo general es ocasionado por cambios orgánicos y no por el producto.

Qué hacer en caso de vómitos o diarrea grave

Los vómitos o la diarrea grave pueden ocasionar la absorción incompleta de los ingredientes activos. Se deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales adicionales (excepto el método del ritmo o de la temperatura). Si se presentan vómitos o diarrea grave en un periodo de 3 a 4 horas después de la toma del comprimido, se debe seguir el procedimiento indicado relacionado a los comprimidos olvidados en la Sección "Posología y método de administración". Si la usuariapreocupada no desea desviarse de su toma normal de comprimidos, ésta debe tomar el (los) comprimido(s) de reemplazo de otro envase blíster.

Hígado

Después de recuperarse de una hepatitis viral (cuando los parámetros hepáticos regresen a la normalidad), aproximadamente seis meses deben haber transcurrido antes de usar un producto, tal como Diane 35.

## Información adicional sobre ciertos grupos de pacientes

### Niñas y adolescentes

Diane 35 sólo se puede utilizar después de que se haya presentado la primera menstruación.

### Pacientes geriátricas

No aplica. Diane 35 no está indicado para su uso después de la menopausia.

### Pacientes con disfunción hepática

Diane 35 está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves, siempre y cuando los valores de la función hepática no regresen a la normalidad. También consulte la Sección "Contraindicaciones".

### Pacientes con disfunción renal

Diane 35 no se ha estudiado de manera específica en pacientes con función renal deteriorada. Los datos disponibles no indican la necesidad de realizar algún ajuste del tratamiento en este grupo de pacientes.

## **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Las interacciones entre las combinaciones de estrógenos/progestágenos tales como Diane 35 y otros medicamentos pueden ocasionar un sangrado leve y/o una falla anticonceptiva.

Diversas sustancias, tales como barbitúricos, rifampicina y medicamentos antiepilépticos (tales como barbexaclona, carbamazepina, fenitoína, primidona) y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen la hierba de San Juan (hipérico), aceleran el metabolismo de las hormonas sexuales (posible pérdida de la eficacia anticonceptiva).

También los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (por ejemplo, nevirapina) y las combinaciones de los mismos, se han reportado que posiblemente afectan el metabolismo hepático.

Diane 35 puede afectar el metabolismo de ciertos medicamentos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y de tejido pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (lamotrigina).

Las mujeres que se encuentran bajo tratamiento con un medicamento de la clase de sustancias que se mencionaron anteriormente deberán utilizar anticonceptivos de barrera adicionales junto con el anticonceptivo oral de combinación, es decir, mientras toma el medicamento concomitante y durante 28 días después. Los niveles reducidos de los ingredientes activos se han observado debido a la alteración de la flora intestinal cuando se toman algunos antibióticos (por ejemplo, penicilinas y tetraciclinas) al mismo tiempo. Se han registrado los índices aumentados de sangrado entre periodos menstruales así como los embarazos esporádicos. Las mujeres que reciben tratamiento con antibióticos deben utilizar anticonceptivos de barrera adicionales durante este periodo de uso de medicamentos concomitantes y durante 7 días después. Si el uso de un anticonceptivo de barrera adicional sobrepasa el final del envase, el siguiente envase de Diane 35 deberá iniciarse sin un descanso de 7 días.

El requisito para los antidiabéticos puede cambiar como resultado del efecto en la tolerancia a la glucosa.

### Nota

Diane 35 no se puede utilizar con un anticonceptivo hormonal adicional; dichos medicamentos se deben discontinuar antes de iniciar el tratamiento con Diane 35 (para esto, también consultar la Sección "Posología y método de administración").

**Uso en Embarazo y lactancia:**

Se debe descartar el embarazo. La administración de Diane 35 está contraindicada durante el embarazo y la lactancia. Si queda embarazada durante el uso de Diane 35, se debe suspender de inmediato la preparación. Sin embargo, el uso previo de Diane 35 no es un motivo para realizarse un aborto.

El acetato de ciproterona se transfiere a la leche de las mujeres que se encuentran en periodo de lactancia. Aproximadamente 0.2% de la dosis materna se puede transferir al bebé que se amamanta, lo cual corresponde a una dosis de aproximadamente 1 µg/kg.

Durante la lactancia, aproximadamente 0.02% de la dosis diaria materna de etinilestradiol se puede absorber por el bebé recién nacido a través de la leche materna.

**Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

**Sobredosis:**

No existen datos disponibles relacionados a la sobredosis en humanos. Con base en los datos generales que se recopilaron con los anticonceptivos orales combinados, los síntomas que posiblemente pueden presentarse son: náuseas, vómitos y sangrado vaginal ligero en mujeres jóvenes. No existen antídotos y el tratamiento adicional debe ser sintomático.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Los folículos pilosos y las glándulas sebáceas son sensibles a los andrógenos. El acné y la seborrea se deben, en parte, a la disfunción de la glándula sebácea, ocasionada por el aumento de la sensibilidad periférica o el incremento en los niveles plasmáticos de los andrógenos. Ambos ingredientes activos de Diane 35 tienen un efecto terapéutico positivo. El acetato de ciproterona reemplaza de manera competitiva los andrógenos en el órgano efector y por lo tanto anula el efecto androgénico. Por lo tanto, la concentración plasmática del andrógeno disminuye mediante un efecto antigonadotrópico. El etinilestradiol intensifica este efecto, lo cual ocasiona un aumento de la regulación de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, sex-hormone binding globulin). Los niveles sin plasma del andrógeno son reducidos. Las erupciones del acné por lo general sanan después de 3 a 4 meses cuando se tratan con Diane 35. El aspecto graso del cabello y la piel desaparecen primero. La pérdida de cabello ocasionada por los andrógenos también disminuye. Se debe mencionar que el efecto es lento cuando se trata a mujeres que padecen hirsutismo. Puede tomar varios meses para que se muestren los efectos.

El acetato de ciproterona también es un potente progestágeno, el cual tiene una eficacia anticonceptiva cuando se utiliza en combinación con el etinilestradiol. Depende de la interacción de los mecanismos centrales y periféricos, de los cuales la inhibición de la ovulación y los cambios de la secreción del cuello uterino se deben considerar como los más importantes. Además, los cambios morfológicos y enzimáticos en el endometrio proporcionan condiciones extremadamente desfavorables para la implantación.

La protección anticonceptiva empieza el primer día de uso.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Acetato de ciproterona (CPA)

**Absorción**

Después de la administración oral, el CPA (Cyproterone acetate: Acetato de ciproterona) se absorbe por completo en un amplio rango de dosis. La toma de Diane 35 tiene un efecto en el nivel sérico máximo de 15 ng de CPA/ml a las 1.6 horas.

La biodisponibilidad absoluta del CPA es de 88% de la dosis. La biodisponibilidad relativa del CPA de Diane 35 fue de 109%, en comparación con una suspensión acuosa de microcristales.

#### Distribución

El CPA está presente en el suero casi de manera exclusiva en la forma de unión a proteínas. Aproximadamente 3.5 - 4.0% de los niveles totales del CPA se encuentran presentes de manera libre y el resto se encuentra unido a la albúmina. Debido a que la unión del CPA a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) no es específica, los cambios en los niveles de la SHBG ocasionados por el etinilestradiol no afectan la farmacocinética del CPA.

#### Metabolismo

El CPA se metaboliza mediante varias vías, incluidas las hidroxilaciones y las conjugaciones. El principal metabolito en el plasma humano es el derivado 15 $\beta$ -hidroxi.

#### Eliminación

Los niveles séricos del medicamento disminuyen en dos fases de disposición caracterizadas por vidas medias de 0.8 horas y 2.3 días. La depuración total del CPA en el suero es de 3.6 ml/min.  $^{-1}$ /kg  $^{-1}$ .

Algunas porciones de la dosis del CPA se excretan sin cambios con el líquido de la bilis. La mayor parte de la dosis se excreta en forma de metabolitos a una proporción urinaria a biliar de 3:7 con una vida media de 1.9 días. Los metabolitos del plasma se eliminan a una tasa similar (vida media de 1.7 días).

#### Condiciones del estado estacionario

Se espera que el CPA se acumule durante un ciclo de tratamiento debido a la vida media prolongada de la fase de disposición final del CPA del suero y de la toma diaria. Los niveles séricos máximos medios del medicamento aumentan de 15 ng/ml (día 1) a 21 ng/ml y 24 ng/ml al final de los ciclos de tratamiento 1 y 3, respectivamente. Las condiciones del estado estacionario se alcanzan después de aproximadamente 10 días. Durante el tratamiento a largo plazo, el CPA se acumula en los ciclos de tratamiento en aproximadamente un factor de 2 a 2.5.

El tabaquismo no afecta la farmacocinética del CPA.

#### Etinilestradiol

##### Absorción del ( $EE_2$ )

El  $EE_2$  administrado por vía oral se absorbe de manera rápida y completa. Después de la toma única de Diane 35, los niveles séricos máximos de  $EE_2$  de aproximadamente 80 pg/ml se alcanzan a las 1.7 horas.

La biodisponibilidad relativa del  $EE_2$  de Diane 35, en relación a una suspensión acuosa de microcristales, fue casi completa.

##### Distribución

Se determinó un volumen de distribución aparente de aproximadamente 5 l/kg para el  $EE_2$ .

El  $EE_2$  se une altamente pero no de manera específica a la albúmina sérica. 2% de los niveles del  $EE_2$  se encuentran presentes de manera libre.

La biodisponibilidad del  $EE_2$  se puede cambiar en ambas direcciones mediante otros principios activos. Sin embargo, no hay una interacción con dosis altas de vitamina C. El  $EE_2$  induce la síntesis hepática de la SHBG y de la globulina fijadora de corticosteroides (CBG, corticosteroid-binding globulin) durante el uso continuo. Sin embargo, el grado de inducción de la SHBG depende de la estructura química y de la dosis de progestágenos que se coadministraron. Durante el tratamiento con Diane 35, se observó un aumento en los niveles séricos de la SHBG de aproximadamente 100 nmol/l a 300 nmol/l y en los niveles séricos de la CBG de aproximadamente 50 ug/ml a 95 pg/ml.

##### Metabolismo

El  $EE_2$  se metaboliza durante la absorción y el primer paso hepático da como resultado una biodisponibilidad oral absoluta y variable reducida.

Para el  $EE_2$ , la tasa de depuración metabólica del plasma se determinó que era de aproximadamente 5 ml/min./kg.

##### Eliminación

La disminución de los niveles plasmáticos del EE<sub>2</sub> en las dos fases se caracterizó por vidas medias de 1 - 2 horas y aproximadamente 20 horas. Por motivos analíticos, estos parámetros sólo se pueden calcular para dosis más altas.

El EE<sub>2</sub> sin cambios no se elimina. Los metabolitos del EE<sub>2</sub> se eliminan a una proporción urinaria a biliar de 4:6 con una vida media de aproximadamente 1 día.

Condiciones del estado estacionario

De acuerdo con la vida media de la fase de disposición final del EE<sub>2</sub> del suero y de la toma diaria, los niveles del estado estacionario se alcanzaron después de 3 - 4 días y son más altos en un 30 - 40% en comparación con una dosis única.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de noviembre 2014.