



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-117869332-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-117869332-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIANE 35 / ETINILESTRADIOL - ACETATO DE CIPROTERONA, Forma Farmacéutica y Concentración: GRAGEAS / ETINILESTRADIOL 0,035 mg - ACETATO DE CIPROTERONA 2,000 mg; aprobada por Certificado N° 43.101.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BAYER S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIANE 35 / ETINILESTRADIOL - ACETATO DE CIPROTERONA, Forma Farmacéutica y Concentración: GRAGEAS / ETINILESTRADIOL 0,035 mg - ACETATO DE CIPROTERONA 2,000 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2024-10033410-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-10033006-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-10033200-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.101, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-117869332-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

PROYECTO DE RÓTULO

DIANE 35

ACETATO DE CIPROTERONA / ETINILESTRADIOL

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN

Cada gragea contiene:

Acetato de ciproterona 2,000 mg

Etinilestradiol 0,035 mg

Excipientes: lactosa 31,115 mg, almidón de maíz 18,000 mg, povidona 25.000 2,100 mg, talco 5,848 mg, estearato de magnesio 0,100 mg, sacarosa 19,374 mg, povidona 700000 0,190mg, macrogol 6000 2,148 mg, carbonato de calcio 8,607 mg, dióxido de titanio 0,274 mg, glicerina 0,137 mg, cera montanglicol 0,050 mg, óxido férrico amarillo 0,008 mg, óxido férrico rojo 0,014 mg.

FORMA FARMACÉUTICA

Grageas.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIONES

Envase calendario que contiene: 1 blíster con 21 grageas.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura hasta 30°C.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar este medicamento luego de la fecha de vencimiento.

Elaborado por:

SCHERING DO BRASIL QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA.

Rua Cancioneiro de Evora 255 – CEP 04708 / 010.

San Pablo SP – Brasil.

Acondicionado en: Calle 8 entre 3 y 5, Parque Industrial Pilar, Argentina.

Importado y comercializado por:

AR

Diane 35 – CCDS 17

Página 41 de 42

Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.
Certificado Nro. 43.101

N° lote:

Vencimiento:



ROLE Jose Luis
CUIL 20165574789
AR

Diane 35 – CCDS 17



CASARO Veronica Alicia
CUIL 27226564611

Página 42 de 42





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-117869332 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.29 11:19:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.29 11:19:51 -03:00

INFORMACIÓN PARA LA PACIENTE

DIANE 35®

ACETATO DE CIPROTERONA / ETINILESTRADIOL

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento ya que contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted. No debe darlo a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si sus síntomas son los mismos que los suyos.

Si usted sufre de algún efecto secundario, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario posible no mencionado en este prospecto.

¿Qué contiene el presente prospecto?

1. ¿Qué es Diane-35 y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar Diane-35
3. ¿Cómo tomar Diane-35?
4. Posibles eventos adversos
5. Conservación de Diane-35
6. Información adicional

Diane-35 0.035/2.0 mg comprimidos recubiertos.

El principio activo es Etinilestradiol/Acetato de ciproterona.

1. ¿QUÉ ES DIANE-35 Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Diane-35 se utiliza para tratar condiciones cutáneas tales como el acné, la piel muy grasa y el crecimiento excesivo de vello en las mujeres en edad reproductiva.

Debido a que Diane-35 tiene propiedades anticonceptivas, su médico sólo debe prescribírselo si considera que el tratamiento con un anticonceptivo hormonal es adecuado.

Usted sólo debe tomar Diane-35 si su médico considera que otros tratamientos anti acné, incluidos los tratamientos tópicos y los antibióticos, no son adecuados.

Cada una de las 21 grageas (comprimidos recubiertos) contiene una pequeña cantidad de las hormonas etinilestradiol y acetato de ciproterona.

AR

Diane 35 – CCDS 17

Página 23 de 42

2. ANTES DE TOMAR DIANE-35

Observaciones generales

Antes de empezar a tomar Diane-35, su médico le hará algunas preguntas sobre su historia clínica personal y la de sus familiares más cercanos. El médico también le medirá la presión arterial y, dependiendo de su situación personal, puede también realizar algunas otras pruebas.

En este prospecto se describen varias situaciones en las que debe interrumpir el uso de Diane-35 o en las que puede disminuir la confiabilidad de Diane-35. En tales situaciones no debe tener relaciones sexuales o bien debe tomar precauciones anticonceptivas no hormonales adicionales, por ejemplo, utilizar un preservativo u otro método de barrera. No use los métodos del ritmo o de la temperatura. Estos métodos pueden no ser seguros debido a que Diane-35 altera los cambios de la temperatura corporal y del moco cervical que se producen a lo largo del mes.

Diane-35, como otros anticonceptivos hormonales, no protege contra la infección por el VIH (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.

No tome Diane-35

No tome Diane-35 si tiene cualquiera de las siguientes circunstancias. Si usted tiene cualquiera de ellas, informe a su médico antes de empezar a usar Diane-35.

- Si tiene (o ha tenido alguna vez) un **coágulo de sangre** en un vaso sanguíneo de una pierna (trombosis), de los pulmones (embolia pulmonar) o de otras partes del cuerpo.
- Si tiene (o ha tenido alguna vez) un **infarto de miocardio** o un **accidente cerebrovascular** (causado por un coágulo de sangre o una rotura de un vaso sanguíneo en el cerebro).
- Si tiene (o ha tenido alguna vez) una **enfermedad que puede ser indicadora (i) de un futuro infarto de miocardio** (por ejemplo, angina de pecho que ocasiona dolor torácico intenso que puede irradiarse al brazo izquierdo) **o (ii) de un accidente cerebrovascular** (por ejemplo, un accidente cerebrovascular leve sin efectos residuales, el llamado accidente isquémico transitorio).
- Si usted tiene predisposición hereditaria o adquirida para padecer trombosis arterial o venosa de coágulos de sangre (ver "Diane-35 y los coágulos sanguíneos" y consulte a su médico, el que decidirá si puede usar Diane-35).
- Hipertensión arterial severa (presión arterial elevada), dislipemia (alteración en el metabolismo de las lipoproteínas).
- Si tiene (o ha tenido alguna vez) cierto tipo de **migraña** (con los llamados síntomas neurológicos focales como síntomas visuales, dificultad para hablar o debilidad o entumecimiento en cualquier parte del cuerpo).
- Si tiene diabetes mellitus con lesión de los vasos sanguíneos.

- Si tiene (o ha tenido alguna vez) **enfermedad hepática** (cuyos síntomas pueden ser tinción amarillenta de la piel o picazón en todo el cuerpo) y su función hepática todavía no es normal.
- Si está tomando algún medicamento antiviral que contenga ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos. Estos medicamentos antivirales se utilizan para tratar hepatitis C crónica (de largo plazo) (una enfermedad infecciosa que afecta el hígado, ocasionada por el virus de hepatitis C).
- Si tiene (o ha tenido alguna vez) un **cáncer** que pueda crecer bajo la influencia de hormonas sexuales (por ejemplo, **de las mamas o de los órganos genitales**).
- Si tiene (o ha tenido alguna vez) un **tumor del hígado**, benigno o maligno.
- Si usted tiene meningioma o se le ha diagnosticado alguna vez un meningioma (un tumor generalmente benigno de la capa de tejido situada entre el cerebro y el cráneo o en la médula espinal)
- Si tiene cualquier **sangrado vaginal sin explicación**.
- Si se encuentra tomando otro **anticonceptivo** hormonal.
- Si está embarazada o cree que puede estarlo.
- Si está en periodo de lactancia.
- Si es **alérgica** (hipersensible) a etinilestradiol, a acetato de ciproterona o a cualquier otro componente de Diane-35. Esto puede ocasionar, por ejemplo, picazón, erupción cutánea o hinchazón.

Si aparece por primera vez cualquiera de estas situaciones mientras está tomando Diane-35, deje de tomarlo inmediatamente y consulte a su médico. Mientras tanto, use medidas anticonceptivas no hormonales. Ver también "Observaciones generales".

Diane-35 no está indicado en pacientes de sexo masculino.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Uso en niñas

Diane-35 no está destinado para su uso en niñas que aún no han tenido periodos menstruales.

Uso en mujeres de edad avanzada

Diane-35 no está destinado para su uso después de la menopausia.

Mujeres con insuficiencia hepática

No tome Diane-35 si padece una enfermedad hepática. Ver también las secciones "No tome Diane-35" y "Advertencias y precauciones".

Mujeres con insuficiencia renal

Informe a su médico. Los datos disponibles no sugieren la necesidad de cambiar el uso de Diane-35.

Advertencias y precauciones

En algunas situaciones ha de tener especial cuidado cuando toma preparados hormonales combinados, como Diane-35, y su médico puede tener que examinarla regularmente.

Se ha notificado un riesgo aumentado de un tumor cerebral benigno (meningioma) con dosis altas (25 mg diarios y superiores) de acetato de ciproterona. Si se le diagnostica meningioma, su médico interrumpirá el tratamiento con todos los medicamentos que contengan acetato de ciproterona, incluido Diane-35, como medida de precaución (ver sección "No tome Diane-35").

Consulte a su médico antes de empezar a usar Diane-35 si cualquiera de las condiciones siguientes le afecta o si cualquiera de ellas aparece o empeora mientras esté tomando Diane-35:

- si usted fuma;
- si tiene diabetes;
- si tiene exceso de peso;
- si tiene la presión arterial alta;
- si tiene alteración valvular cardíaca o determinada alteración del ritmo cardíaco;
- si tiene una inflamación en las venas (flebitis superficial);
- si tiene venas varicosas;
- si algún familiar directo ha tenido un coágulo de sangre (trombosis en una pierna, en el pulmón "embolia pulmonar" o en otra parte), un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular a una edad temprana;
- si padece migraña;
- si padece epilepsia (ver "Otros medicamentos y Diane-35");
- si usted o algún familiar directo tiene o ha tenido concentraciones sanguíneas altas de colesterol o triglicéridos (sustancias grasas);
- si un familiar directo tiene o ha tenido alguna vez cáncer de mama;
- si tiene una enfermedad hepática o de la vesícula biliar;
- si tiene enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (enfermedad intestinal inflamatoria crónica);
- si usted tiene el síndrome de ovario poliquístico (una alteración de los ovarios que puede causar infertilidad, a veces combinada con síntomas androgenéticos y un aumento del riesgo de trombosis);
- si tiene lupus eritematoso sistémico (o LES, una enfermedad del sistema inmunológico);
- si tiene síndrome urémico hemolítico (o "SUH", un trastorno de la coagulación sanguínea que ocasiona insuficiencia renal);
- si tiene anemia de células falciformes;

- si tiene un trastorno que se presentó por primera vez o empeoró durante el embarazo o el uso previo de hormonas sexuales (por ejemplo, pérdida de audición, una enfermedad metabólica llamada porfiria, una enfermedad de la piel llamada herpes gestacional o una enfermedad neurológica llamada corea de Sydenham);
- si tiene (o ha tenido alguna vez) parches de pigmentación pardo-amarillenta especialmente en la cara (cloasma). Si éste fuera el caso, evitar la exposición directa a la luz solar o a la radiación ultravioleta;
- si tiene angioedema hereditario. Consulte a su médico inmediatamente si tiene síntomas de angioedema como hinchazón en la cara, lengua o garganta y/o dificultad para deglutir o urticaria junto con dificultad respiratoria. Los productos que contienen estrógenos pueden inducir o empeorar los síntomas del angioedema.

Si alguna de las condiciones anteriores se presenta por primera vez, reaparece o empeora mientras está usando Diane-35, consulte a su médico.

Suspenda el uso de las grageas y póngase en contacto de inmediato con su médico si observa posibles signos de un coágulo sanguíneo. Los síntomas se describen en la sección "Diane-35 y los coágulos sanguíneos".

Si padece hirsutismo y le ha aparecido sólo recientemente o se ha intensificado últimamente de forma considerable, informe al médico para aclarar la causa.

Diane-35 también funciona como un anticonceptivo oral. Usted y su médico deben considerar todos los factores que son importantes para el uso seguro de los anticonceptivos orales hormonales.

La experiencia con combinaciones de estrógenos/progestágenos, como Diane-35, se basa predominantemente en los anticonceptivos orales combinados ("la píldora"). Por tanto, las siguientes advertencias relacionadas con el empleo de "la píldora" también son válidas para Diane-35.

Diane-35 y los coágulos sanguíneos

La trombosis es la formación de un coágulo de sangre que puede ocluir un vaso sanguíneo. La trombosis se presenta a veces en las venas profundas de las piernas (trombosis venosa profunda). El tromboembolismo venoso (TEV) puede aparecer si está tomando o no la píldora. También puede presentarse si usted queda embarazada. Si un coágulo de sangre se desprende de la vena donde se ha formado, puede alcanzar y ocluir las arterias de los pulmones, causando la llamada "embolia pulmonar". Los coágulos sanguíneos también pueden presentarse muy raramente en los vasos sanguíneos del corazón (causando un infarto de miocardio). Los coágulos sanguíneos o una rotura de un vaso sanguíneo en el cerebro pueden causar un accidente cerebrovascular.

Estudios a largo plazo han sugerido que puede haber una relación entre el uso de la píldora

(también llamada "píldora combinada" o "anticonceptivo oral combinado", pues combina dos hormonas femeninas diferentes, los llamados estrógenos y progestágenos) y un aumento del riesgo de coágulos sanguíneos arteriales y venosos, embolia, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. La incidencia de estos eventos es rara.

El riesgo de tromboembolismo venoso es mayor durante el primer año de uso. Este aumento del riesgo está presente poco después de comenzar la píldora combinada o reanudar (después de un intervalo sin píldora de 4 semanas o más) la misma píldora combinada u otra diferente. Los datos de un amplio estudio sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses.

El riesgo global de tromboembolismo venoso en las usuarias de píldoras de dosis bajas de estrógenos (< 50 µg de etinilestradiol) es dos a tres veces mayor que para las no usuarias de anticonceptivos orales combinados que no están embarazadas y permanece menor que el riesgo asociado al embarazo y parto.

Muy raras veces los eventos tromboembólicos venosos o arteriales pueden causar discapacidades permanentes severas, pueden poner en riesgo la vida o incluso pueden ser fatales.

El tromboembolismo venoso, que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar, puede presentarse durante el uso de todas las píldoras combinadas.

En casos extremadamente raros se pueden formar coágulos sanguíneos en otras partes del cuerpo, incluyendo el hígado, intestino, riñón, cerebro u ojo.

Deje de tomar la gragea y contacte a su médico inmediatamente si tiene signos de:

trombosis venosa profunda, como: *inflamación en una sola pierna o a lo largo de una vena en la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna que puede sentirse sólo al ponerse de pie o caminar, aumento del calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en una pierna.*

embolia pulmonar, como: *aparición súbita de disnea inexplicada o respiración rápida; tos repentina con expectoración de sangre; dolor torácico agudo que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareo o aturdimiento severo; latido cardíaco rápido o irregular. Algunos de estos síntomas (por ejemplo, "disnea", "tos") no son específicos y pueden confundirse con eventos más frecuentes o menos severos (por ejemplo, infección del tracto respiratorio).*

tromboembolismo arterial (vasos sanguíneos arteriales obstruidos por coágulos de sangre y los coágulos de sangre que se han desprendido)

- **accidente cerebrovascular**, como: *debilidad o entumecimiento repentino de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado del cuerpo; confusión repentina,*

dificultad para hablar o entender; problemas repentinos de visión en un ojo o en ambos; dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o coordinación; cefalea repentina, severa o prolongada sin causa conocida; pérdida de la consciencia o desmayo con o sin convulsiones.

- **coágulos de sangre que obstruyen otros vasos sanguíneos arteriales**, como: *dolor repentino, inflamación y ligera coloración azul de una extremidad; abdomen agudo.*
- **infarto de miocardio**, como: *dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el pecho, brazo o debajo del esternón; malestar que irradia a la espalda, mandíbula, garganta, brazo, estómago; sensación de saciedad, indigestión o asfixia; sudoración, náusea, vómito o mareo; debilidad extrema, ansiedad o disnea; latidos cardiacos rápidos o irregulares.*

Su médico revisará, por ejemplo, si usted tiene un mayor riesgo de presentar una trombosis debido a la combinación de factores de riesgo o quizás un factor de riesgo muy elevado. En el caso de una combinación de factores, el riesgo puede ser mayor que la simple suma de dos riesgos individuales. Si el riesgo es demasiado alto, su médico no le prescribirá la píldora (ver también "No tome Diane-35").

El riesgo de coágulos sanguíneos arteriales o venosos (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular aumenta:

- con la edad;
- si tiene exceso de peso;
- si algún familiar directo ha tenido un coágulo de sangre (trombosis en una pierna, en el pulmón "embolia pulmonar" o en otra parte), un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular a una edad temprana o si usted o cualquier familiar suyo tiene un trastorno hereditario conocido o sospechado de la coagulación de la sangre que aumente el riesgo de desarrollar coágulos de sangre. En este caso debe consultar a un especialista antes de decidir sobre el uso de cualquier anticonceptivo oral combinado. Determinados factores sanguíneos que pueden sugerirle una predisposición a trombosis venosa o arterial incluyen la resistencia a la proteína C Activada (PCa), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico);
- con inmovilización prolongada (por ejemplo, cuando tiene una o las dos piernas enyesadas o con una férula), cirugía mayor, cualquier cirugía en las piernas o traumatismo importante. En estas situaciones es mejor suspender la toma de la píldora (al menos cuatro semanas

- antes en caso de cirugía programada) y no reanudarla hasta dos semanas después de recuperar la movilidad completa;
- si usted fuma (el riesgo aumenta cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años). **Cuando use la píldora debiera dejar de fumar, especialmente si tiene más de 35 años de edad;**
 - si usted o algún familiar directo tiene o ha tenido alguna vez concentraciones sanguíneas altas de colesterol o triglicéridos (sustancias grasas);
 - si tiene la presión arterial alta . **Si desarrollara presión arterial alta mientras que está tomando la píldora, se le puede aconsejar que deje de tomarla;**
 - si padece migraña;
 - si tiene alteración valvular cardíaca o determinada alteración del ritmo cardíaco.

Inmediatamente después del parto, las mujeres tienen un riesgo aumentado de coágulos sanguíneos, de modo que debe preguntarle a su médico cuándo puede empezar a tomar una píldora combinada después del parto.

Diane-35 y el cáncer

Se ha diagnosticado **cáncer de mama** con una frecuencia ligeramente mayor en mujeres que usan píldoras combinadas, pero no se sabe si esto es causado por el mismo tratamiento. Por ejemplo, podría ser que se detectan más tumores en las mujeres que usan píldoras combinadas ya que son examinadas más frecuentemente por su médico. El riesgo de tumores de mama disminuye gradualmente después de interrumpir el anticonceptivo hormonal combinado. Es importante realizarse regularmente un autoexamen de las mamas y debe contactar con su médico si nota cualquier nódulo.

En casos raros se han reportado **tumores hepáticos benignos** y, aún más raramente, **tumores hepáticos malignos** en usuarias de píldoras anticonceptivas. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragia interna potencialmente mortal. Contacte con su médico si tiene dolor abdominal inusualmente intenso.

El factor de riesgo más importante para cáncer del cuello uterino es la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Algunos estudios sugieren que el uso de la píldora a largo plazo aumenta el riesgo de las mujeres de padecer **cáncer del cuello uterino**. Sin embargo, no está claro hasta qué punto el comportamiento sexual u otros factores como el virus del papiloma humano aumentan este riesgo.

Estos tumores pueden poner en riesgo la vida o pueden tener un desenlace fatal.

Sangrado entre periodos

Durante los primeros meses puede tener sangrado vaginal irregular (manchado o sangrado intracíclico) entre sus periodos. Puede que tenga que usar protección sanitaria, pero continúe

AR

Diane 35 – CCDS 17

Página 30 de 42

tomando las grageas de manera regular. El sangrado vaginal irregular normalmente cesa una vez que su cuerpo se ha adaptado a Diane-35 (normalmente después de unos 3 ciclos tomando grageas). Consulte a su médico si el sangrado continúa, es más intenso o empieza de nuevo.

¿Qué hacer si no hay sangrado?

Si ha tomado todas las grageas correctamente, no ha tenido vómito o diarrea intensa y no ha tomado otros medicamentos, es muy poco probable que esté embarazada. Continúe tomando Diane-35 como siempre.

Si no ha tomado las grageas correctamente o si ha tomado las grageas correctamente pero no ha tenido el sangrado esperado dos veces seguidas, puede estar embarazada. Contacte inmediatamente con su médico. No empiece el siguiente envase hasta estar segura de no estar embarazada. Mientras tanto, use medidas anticonceptivas no hormonales. Ver también "Observaciones generales".

Otros medicamentos y Diane-35

Comuníquese siempre a su médico los medicamentos o productos de plantas medicinales que está usando. Existen algunos medicamentos que no debe tomar con Diane-35 – Ver "No tome Diane-35". Informe también a cualquier otro médico o dentista que le prescriba otro medicamento (o al farmacéutico del que obtiene el medicamento) que usted toma Diane-35. Ellos pueden indicarle si tiene que tomar precauciones anticonceptivas adicionales (por ejemplo, preservativos) y, si es así, durante cuánto tiempo o si se tiene que cambiar el uso de otro medicamento que usted necesita.

Algunos medicamentos:

- pueden tener una influencia sobre los niveles en sangre de Diane-35 y
- pueden hacerlo **menos eficaz para evitar el embarazo** o
- pueden causar sangrado inesperado.

Éstos incluyen:

- medicamentos usados para el tratamiento de:
 - Epilepsia (por ejemplo, primidona, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato).
 - Tuberculosis (por ejemplo, rifampicina).
 - Infecciones por virus de Hepatitis C y VIH (también llamados inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos e inhibidores de la proteasa).
 - Infecciones micóticas (griseofulvina, antimicóticos azoles, por ejemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol).

- Infecciones bacterianas (antibióticos macrólidos, por ejemplo, claritromicina, eritromicina).
- Ciertas enfermedades cardíacas, presión arterial alta (bloqueadores de los canales de calcio, por ejemplo, verapamilo, diltiazem).
- Artritis, artrosis (etoricoxib).
- o El jugo de pomelo.
- o La planta medicinal hierba de San Juan.

Diane-35 puede **interferir con la actividad** de otros medicamentos, por ejemplo:

- o lamotrigina
- o ciclosporina
- o melatonina
- o midazolam
- o teofilina
- o tizanidina

Por favor, informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Pruebas de laboratorio

Si se le va a hacer un análisis de sangre u otras pruebas de laboratorio, comuníquese a su médico o al personal de laboratorio que está tomando Diane-35, pues los anticonceptivos orales pueden afectar los resultados de algunas pruebas.

Embarazo y lactancia

No tome Diane-35 si está embarazada o piensa que puede estarlo. Si queda embarazada mientras está tomando Diane-35, deje de tomarlo inmediatamente y contacte con su médico. Si quiere quedar embarazada, puede dejar de tomar Diane-35 en cualquier momento (ver también "Si quiere dejar de tomar Diane-35"). Diane-35 no debe utilizarse durante la lactancia.

Conducción y uso de maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Diane-35 contiene

Cada comprimido recubierto de este medicamento contiene 30 mg de lactosa por

comprimido. Si usted es intolerante a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar Diane-35.

3. ¿CÓMO TOMAR DIANE-35?

Diane-35 debe tomarse regularmente para alcanzar la eficacia terapéutica y la protección anticonceptiva requerida. La pauta de administración de Diane-35 es similar a la pauta habitual de la mayoría de las píldoras anticonceptivas habituales. Por tanto, deben tenerse en cuenta las mismas normas de administración. Los anticonceptivos orales combinados, si se toman correctamente, tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% al año. La toma irregular de Diane-35 puede provocar hemorragias intermenstruales y podría deteriorar su eficacia terapéutica y anticonceptiva.

El envase de Diane-35 contiene 21 grageas. En el envase, cada gragea está marcada con el día de la semana en que lo debe tomar. Tome la gragea aproximadamente a la misma hora todos los días, con un poco de líquido si es necesario. Siga la dirección de las flechas hasta haber tomado las 21 grageas. Durante los próximos 7 días no tome ninguna gragea. El periodo comenzará durante estos 7 días (la hemorragia por deprivación). Normalmente comenzará el día 2-3 después de la última gragea de Diane-35. Empiece a tomar su próximo envase el día 8, incluso si su periodo continúa. Esto significa que siempre comenzará nuevos envases el mismo día de la semana y también que tendrá la hemorragia por deprivación aproximadamente los mismos días, cada mes.

¿Cuándo puede comenzar con el primer envase?

- *Si no ha utilizado un anticonceptivo hormonal durante el mes anterior.*

Comience a tomar Diane-35 el primer día del ciclo (es decir, el primer día de su menstruación). Tome una gragea marcada con ese día de la semana. Por ejemplo, si su periodo comienza un viernes, tome una gragea marcada con viernes. A continuación continúe los días en orden. Diane-35 actuará inmediatamente, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional.

Consulte a su médico qué hacer si no está segura sobre cuándo comenzar. También puede comenzar los días 2-5 de su ciclo, pero en ese caso asegúrese de usar también un método anticonceptivo adicional (método de barrera) durante los primeros 7 días de la toma de grageas en el primer ciclo.

- *Antes ha usado anticonceptivos combinados, ya sea otra píldora anticonceptiva hormonal combinada o un anillo vaginal o un parche.*

Puede empezar a tomar Diane-35 el día siguiente de haber tomado la última gragea del envase de su píldora actual (esto significa que no hay ninguna pausa sin toma de grageas). Si el envase de la píldora que ha estado tomando hasta ahora también contiene grageas sin

hormonas, puede empezar a tomar Diane-35 el día después de tomar la última gragea que contiene hormonas (si no está segura de cuál es, consulte a su médico o farmacéutico). También puede comenzar más tarde, pero nunca más tarde del día siguiente a la pausa sin toma de grageas de su píldora actual (o el día después de la última gragea sin hormonas de su píldora actual). En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, comience a usar Diane-35 de preferencia el día de la retirada del último anillo o parche de un envase de un ciclo, pero no después de la fecha en que se hubiera realizado su siguiente aplicación. Si sigue estas instrucciones, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional.

- *Antes ha usado un método con sólo progestágeno (píldora con sólo progestágeno, inyección, implante o un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágeno).*

Puede cambiar en cualquier día de la píldora con solo progestágeno (de un implante o el SIU, el día que éstos se retiren; de un inyectable, cuando hubiera correspondido la siguiente inyección), pero en todos estos casos debe usar medidas protectoras adicionales (por ejemplo un preservativo) durante los primeros 7 días de toma de Diane-35.

- *Después de un aborto.*

Siga el consejo de su médico.

- *Después de un parto.*

Si acaba de tener un parto, su médico podrá aconsejarle esperar hasta después de su primera menstruación normal antes de empezar a tomar Diane-35. A veces es posible comenzar antes. Su médico le aconsejará. Si, después de un parto, ha tenido relaciones sexuales antes de empezar Diane-35, asegúrese de no estar embarazada o espere hasta el siguiente periodo menstrual. Si quiere empezar Diane-35 después de un parto y está en periodo de lactancia, consulte esto antes con su médico.

Si toma más Diane-35 del que debiera

No hay informes sobre efectos nocivos graves por tomar muchas grageas de Diane-35.

Si toma varias grageas de una vez, puede tener náuseas o vómitos o puede tener sangrado vaginal. Incluso las niñas que aún no han comenzado la menstruación pero que accidentalmente toman este medicamento pueden experimentar dicho sangrado.

Si ha tomado muchas grageas de Diane-35 o descubre que un niño/a ha tomado algunos, consulte a su médico o farmacéutico, o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Tel.: (011) 4962-6666.

Hospital A. Posadas- Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

Si olvidó tomar Diane-35

Dependiendo del día del ciclo en el que se olvidó **una gragea**, puede tener que tomar **precauciones anticonceptivas adicionales**, por ejemplo un método de barrera como un preservativo. En caso de dudas, pregunte a su médico.

- Si han transcurrido **menos de 12 horas** de retraso en la toma de una gragea, la protección anticonceptiva no se reduce. Tome la gragea tan pronto como se acuerde y continúe tomando las grageas a la hora habitual.
- Si han transcurrido **más de 12 horas** de retraso en la toma de una gragea, la protección anticonceptiva puede reducirse. Cuantas más grageas haya olvidado, tanto mayor es el riesgo de que se reduzca la protección anticonceptiva. Hay un riesgo especialmente alto de quedar embarazada si olvida grageas al comienzo del envase o al final (el último de las 21 grageas).
- **Más de una gragea olvidada en un envase**
Contacte con su médico.

No tome más de 2 grageas un día determinado para compensar las grageas olvidadas.

Si ha olvidado tomar grageas en un envase y no tiene el sangrado esperado que debe empezar en el intervalo normal sin toma de grageas, puede estar embarazada. Consulte a su médico antes de empezar el envase siguiente.

1 gragea olvidada durante la semana 1

Si ha olvidado comenzar un nuevo envase o si ha olvidado una o más grageas durante los primeros 7 días del envase, hay un riesgo de que ya esté embarazada (si ha tenido relaciones sexuales en los 7 días antes de olvidar la gragea). En este caso, consulte a su médico antes de empezar el envase siguiente. Ver también el "diagrama de grageas olvidadas" para más detalles.

Si no ha tenido relaciones sexuales en los 7 días antes del olvido, tome la gragea olvidada tan pronto como se acuerde (incluso si esto significa tomar dos grageas a la vez) y tome las grageas siguientes a la hora habitual. Tome precauciones anticonceptivas adicionales (método de barrera) durante los próximos 7 días.

1 gragea olvidada durante la semana 2

Tome la gragea olvidada tan pronto como se acuerde (incluso si esto significa tomar dos grageas a la vez) y tome las grageas siguientes a la hora habitual. Se mantiene la seguridad de Diane-35. No necesita tomar precauciones anticonceptivas adicionales.

1 gragea olvidada durante la semana 3

El riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente, debido a la cercanía del siguiente intervalo sin grageas. No obstante, ajustando el esquema de toma de grageas, aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar medidas anticonceptivas

AR

Diane 35 – CCDS 17

Página 35 de 42

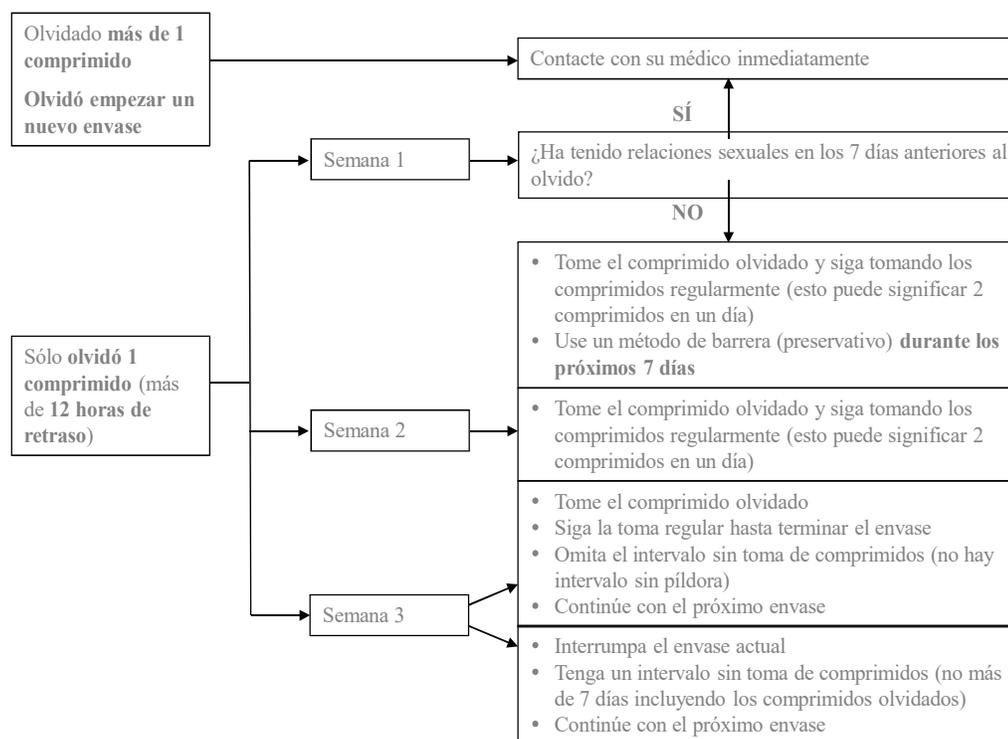
adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores a la primera gragea olvidada haya tomado todas las grageas correctamente. Si no es así, se le debe aconsejar que siga la primera de las dos opciones que se indican a continuación y que además adopte medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

1- Tome la gragea olvidada tan pronto como se acuerde (incluso si esto significa tomar dos grageas a la vez) y tome las grageas siguientes a la hora habitual. Empiece el envase siguiente tan pronto como se termine el envase actual de modo que no haya interrupción alguna entre envases. Puede no tener hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede tener manchado o sangrado intermenstrual mientras toma las grageas.

o

2- Deje de tomar las grageas del envase actual, esté un período de 7 días o menos sin tomar grageas (cuente también el día en que olvidó tomar la gragea) y continúe con el próximo envase.

Diagrama de comprimidos olvidados.



¿Qué hacer si tiene vómito o diarrea intensa?

Si tiene vómito o diarrea intensa después de tomar cualquiera de las grageas, los principios activos de esa gragea pueden no haberse absorbido completamente. Si vomita en las 3 a 4 horas siguientes a la toma de la gragea, esto es como olvidar una gragea. Por tanto, siga los consejos en "Si olvidó tomar Diane-35". Si tiene diarrea intensa, consulte a su médico.

¿Cuánto tiempo debe usarse Diane-35?

Su médico le indicará durante cuánto tiempo necesita tomar Diane-35.

La duración de la administración depende de la severidad de los síntomas y de su respuesta al tratamiento. En general, el tratamiento debe realizarse durante varios meses. El acné y la seborrea responden normalmente más rápidamente que el hirsutismo. Si se produce una recurrencia, semanas o meses después de la suspensión de la toma de las grageas, puede reanudarse el tratamiento con Diane-35. En caso de una reanudación de Diane-35 (después de un intervalo sin grageas de 4 semanas o más), se debe considerar el aumento del riesgo de TEV (ver la sección "Diane-35 y los coágulos sanguíneos").

Si usted deja de tomar Diane-35

Puede dejar de tomar Diane-35 en cualquier momento. Si no quiere quedar embarazada, consulte a su médico sobre otros métodos fiables de control de la natalidad. Si quiere quedar embarazada, inicie un suplemento vitamínico prenatal con folato deje de tomar Diane 35 y consulte a su médico antes de empezar a tratar de quedar embarazada.

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Diane-35 puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Si considera que cualquiera de los eventos adversos que sufre es serio o si aprecia cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Efectos adversos serios

Ver también la sección "¿Cuándo tener especial cuidado con Diane-35?", "Diane-35 y los coágulos sanguíneos" y "Diane-35 y el cáncer" para efectos adversos asociados al uso de la píldora, incluyendo las reacciones serias y la sección "¿Cuándo no tomar Diane-35?". Por favor, lea estas secciones cuidadosamente y consulte a su médico de inmediato cuando sea necesario.

Se reportaron los siguientes efectos adversos en las usuarias de la píldora:

Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 usuarias):

- náuseas
- dolor abdominal
- aumento de peso
- dolor de cabeza
- humor deprimido o alterado
- dolor mamario incluyendo hipersensibilidad mamaria

Poco frecuentes (pueden afectar 1 de cada 100 usuarias):

- vómitos
- diarrea
- retención de líquidos
- migraña
- disminución del interés sexual
- aumento del tamaño de las mamas
- erupción
- urticaria (ronchas)

Raros (pueden afectar a 1 de cada 1,000 usuarias):

- coágulo de sangre venoso
- intolerancia a las lentes de contacto
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- pérdida de peso
- aumento del interés sexual
- flujo vaginal
- secreción mamaria
- eritema nodoso o multiforme (alteraciones de la piel)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Las reacciones adversas con una frecuencia muy baja o con retraso en la aparición de los síntomas que se consideran relacionados con el grupo de los anticonceptivos orales combinados se describen a continuación (ver también las secciones “No tome Diane-35”, “Advertencias y precauciones”):

Tumores

- La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama se incrementa muy ligeramente entre usuarias de anticonceptivos orales. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, este aumento es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Se desconoce si existe asociación directa con el uso de anticonceptivos orales combinados.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos).

Otras condiciones

- Trastornos tromboembólicos venosos.
- Trastornos tromboembólicos arteriales.
- Accidentes cerebrovasculares.
- Riesgo aumentado de pancreatitis con el uso de AOC (mujeres con hipertrigliceridemia).

- Hipertensión arterial.
- Aparición o deterioro de las condiciones para las que la asociación con el uso de anticonceptivos orales combinados no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis (bloqueo del flujo biliar); formación de cálculos biliares; una condición metabólica llamada porfiria; lupus eritematoso sistémico (una enfermedad crónica autoinmune); síndrome urémico hemolítico (una enfermedad de la coagulación de la sangre); una condición neurológica llamada Corea de Sydenham; herpes gestacional (un tipo de condición cutánea que ocurre durante el embarazo); pérdida de la audición relacionada con otosclerosis, cáncer del cuello uterino.
- En mujeres con angioedema hereditario (caracterizado por inflamación repentina de, por ejemplo: los ojos, la boca, garganta, etc), los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.
- Alteraciones de la función hepática.
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o el efecto sobre la resistencia periférica a la insulina.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma.

Interacciones

Sangrado inesperado y/o falla del anticonceptivo pueden producirse por interacción de otros fármacos con los anticonceptivos orales (por ejemplo la planta medicinal hierba de San Juan, o fármacos para la epilepsia, tuberculosis, infecciones por el VIH y otras infecciones). Ver la sección "Otros medicamentos y Diane-35".

5. CONSERVACIÓN DE DIANE-35

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar a temperatura hasta 30°C.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Contenido de Diane-35

Diane-35 se presenta como envase blíster con 21 grageas que contienen etinilestradiol (0.035 mg) y acetato de ciproterona (2 mg).

Los demás componentes para Diane-35 grageas son:

Lactosa, almidón de maíz, povidona 25.000, estearato de magnesio, sacarosa, povidona 700 000, macrogol 6000, carbonato de calcio, talco, glicerina, dióxido de titanio, óxido férrico amarillo, cera montan glicol, óxido férrico rojo.

AR

Diane 35 – CCDS 17

Página 39 de 42

**Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que
está en la Página Web de la ANMAT
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde
0800-333-1234**

Elaborado por:

SCHERING DO BRASIL QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA.

Rua Cancioneiro de Evora 255 – CEP 04708 / 010.

San Pablo SP – Brasil.

Acondicionado en: Calle 8 entre 3 y 5, Parque Industrial Pilar, Argentina.

Importado y comercializado por:

Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 43.101

Rev.: CCPI 17

Fecha de la última revisión:





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-117869332 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.29 11:19:35 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.29 11:19:36 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DIANE 35

ACETATO DE CIPROTERONA / ETINILESTRADIOL

VENTA BAJO RECETA

LÉASE CON ATENCIÓN ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO.

COMPOSICIÓN

Cada gragea contiene:

Acetato de ciproterona 2,000 mg

Etinilestradiol 0,035 mg

Excipientes: lactosa 31,115 mg, almidón de maíz 18,000 mg, povidona 25.000 2,100 mg, talco 5,848 mg, estearato de magnesio 0,100 mg, sacarosa 19,374 mg, povidona 700000 0,190 mg, macrogol 6000 2,148 mg, carbonato de calcio 8,607 mg, dióxido de titanio 0,274 mg, glicerina 0,137 mg, cera montanglicol 0,050 mg, óxido férrico amarillo 0,008 mg, óxido férrico rojo 0,014 mg.

FORMA FARMACÉUTICA

Grageas (comprimidos recubiertos).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antiandrógenos y estrógenos.

Código ATC: G03HB01.

INDICACIONES

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

Para el tratamiento del acné, se debe utilizar Diane-35 cuando la terapia tópica o los tratamientos con antibióticos sistémicos se consideran no apropiados.

Debido a que Diane-35 también es un anticonceptivo hormonal, no se debe utilizar en combinación con otros anticonceptivos hormonales (ver la sección "Contraindicaciones").

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

La unidad pilosebácea, constituida por la glándula sebácea y el folículo piloso, es un componente de la piel sensible a los andrógenos. El acné, la seborrea, el hirsutismo y la alopecia androgenética representan entidades clínicas que resultan de alteraciones en este

AR

Diane 35 – CCDS 17

Página 1 de 42

órgano diana, las cuales pueden ser resultado de una sensibilidad aumentada o de niveles plasmáticos elevados de los andrógenos. Los dos componentes de Diane-35 afectan favorablemente el estado hiperandrogénico: el acetato de ciproterona es un antagonista competitivo del receptor androgénico, tiene efectos inhibitorios sobre la síntesis de andrógenos en las células diana y ocasiona una disminución de las concentraciones sanguíneas de los andrógenos a través de un efecto antigonadotrófico. Este efecto antigonadotrófico es amplificado por el etinilestradiol, el cual también aumenta la síntesis de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) en el plasma. De esta manera reduce los niveles circulantes de andrógenos libres y biológicamente disponibles.

El tratamiento con Diane-35 conduce, normalmente después de 3 a 4 meses de tratamiento, a la curación de las eflorescencias existentes del acné. Generalmente, el exceso de grasa en el pelo y en la piel desaparece antes. En mujeres que presentan formas leves de hirsutismo y, en particular, ligero aumento de vello facial, los resultados, no obstante, sólo se aprecian hasta después de varios meses de tratamiento.

El efecto anticonceptivo de Diane-35 se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los cuales son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical. Además de la protección anticonceptiva, las combinaciones de estrógenos y progestágenos tienen, además de las propiedades adversas (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo” y “Reacciones Adversas”), propiedades positivas: El ciclo es más regular, la menstruación suele ser menos dolorosa y la hemorragia es menos intensa. Esto último puede reducir la incidencia de déficit de hierro.

Meningioma

De acuerdo con los resultados de un estudio epidemiológico de cohortes en Francia, se ha observado una asociación dosis-dependiente acumulada entre el acetato de ciproterona y la aparición de meningioma. Este estudio se basó en datos obtenidos de la seguridad social francesa (CNAM) e incluyó a una población de 253.777 mujeres usuarias de comprimidos de ciproterona de 50 – 100 mg. Se comparó la incidencia del meningioma tratado con cirugía o radioterapia entre mujeres expuestas a acetato de ciproterona en dosis altas (dosis acumulada ≥ 3 g) y mujeres con ligera exposición al acetato de ciproterona (dosis acumulada < 3 g). Se demostró una relación dosis-respuesta acumulada.

Dosis acumulada de acetato de ciproterona	Tasa de incidencia (en pacientes-años)	HR_{adj} (IC del 95%)^a
Ligeramente expuestas (< 3 g)	4,5/100.000	Ref.
Expuestas a ≥ 3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0 – 11,1]

12 a 36 g	26/100.000	6,4 [3,6 – 11,5]
36 a 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8 – 22,2]
Más de 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8 – 43,5]

^a Ajustado en base a la edad como variable tiempo-dependiente y al estrógeno en el momento de la inclusión.

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

Propiedades farmacocinéticas

• Acetato de ciproterona

Absorción

Administrado por vía oral, el acetato de ciproterona se absorbe rápida y completamente. Con una sola administración se alcanzan concentraciones máximas del fármaco en suero de 15 ng/ml al cabo de 1,6 horas, aproximadamente. La biodisponibilidad es aproximadamente del 88%.

Distribución

El acetato de ciproterona se une casi exclusivamente a la albúmina sérica. Sólo del 3,5% al 4,0% de las concentraciones totales del fármaco en suero están presentes en forma de esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no afecta la unión del acetato de ciproterona a las proteínas del suero. El volumen de distribución aparente del acetato de ciproterona es de aproximadamente 986±437 l.

Metabolismo

El acetato de ciproterona se metaboliza casi completamente. El principal metabolito identificado en plasma fue el 15β-OH-CPA, que se forma por la vía de la enzima CYP3A4 del citocromo P450. La tasa de depuración del suero es de 3,6 ml/min/kg aproximadamente.

Eliminación

Los niveles séricos de acetato de ciproterona disminuyen en dos fases, que se caracterizan por vidas medias de aproximadamente 0,8 h y de aproximadamente 2,3–3,3 días. El acetato de ciproterona se excreta parcialmente en forma inalterada. Sus metabolitos se eliminan por orina y bilis en una proporción de aproximadamente 1:2. La vida media de excreción de los metabolitos es aproximadamente de 1,8 días.

Condiciones en estado de equilibrio

La farmacocinética del acetato de ciproterona no resulta influida por la concentración de SHBG. Después de su administración diaria, las concentraciones séricas del fármaco aumentan aproximadamente 2,5 veces, alcanzando las condiciones del estado de equilibrio durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento.

• Etinilestradiol

AR

Diane 35 – CCDS 17

Página 3 de 42

Absorción

El etinilestradiol se absorbe rápida y completamente tras su administración oral. Se alcanzan concentraciones séricas máximas de aproximadamente 71 pg/ml en 1,6 horas. Durante la absorción y el primer paso hepático, el etinilestradiol se metaboliza extensamente, lo que resulta en una biodisponibilidad oral media de aproximadamente un 45% con una variación interindividual importante de aproximadamente un 20-65%.

Distribución

El etinilestradiol se une en gran medida, pero de forma inespecífica, a la albúmina sérica (aproximadamente el 98%) e induce un aumento de las concentraciones séricas de SHBG. El volumen de distribución aparente calculado del etinilestradiol es de aproximadamente 2,8 – 8,6 l/kg.

Metabolismo

El etinilestradiol es sometido a conjugación presistémica, tanto en la mucosa del intestino delgado como en el hígado. El etinilestradiol es metabolizado principalmente mediante hidroxilación aromática, pero con formación de diversos metabolitos hidroxilados y metilados, que están presentes como metabolitos libres y conjugados con glucurónidos y sulfato. Se ha reportado una tasa de depuración que oscila entre 2,3 y 7 ml/min/kg.

Eliminación

Las concentraciones séricas de etinilestradiol disminuyen en dos fases de disposición, caracterizadas por vidas medias de aproximadamente 1 hora y 10–20 horas, respectivamente. El etinilestradiol no se elimina en forma intacta; la proporción de eliminación urinaria:biliar de los metabolitos del etinilestradiol es de 4:6. La vida media de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1 día.

Condiciones en estado de equilibrio

Las condiciones correspondientes al estado de equilibrio se alcanzan durante la segunda mitad de un ciclo de tratamiento, cuando las concentraciones séricas del fármaco son mayores en un 60%, comparadas con las obtenidas con una dosis única.

Datos preclínicos de seguridad

- Etinilestradiol

El perfil de toxicidad del etinilestradiol es bien conocido. No existen datos preclínicos de relevancia para el prescriptor que provean información adicional sobre seguridad, distinta a la ya consignada en otras secciones de la información sobre el producto.

- Acetato de ciproterona

Toxicidad sistémica

Los datos preclínicos no revelaron ningún riesgo específico para el ser humano en base a los estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas.

Embriotoxicidad y teratogenicidad

Los estudios sobre los efectos embriotóxicos y teratogénicos con la combinación de los dos principios activos no mostraron indicios de un efecto teratogénico general después del tratamiento durante la fase de organogénesis previa al desarrollo de los órganos genitales externos. La administración de acetato de ciproterona durante la fase de diferenciación de los órganos genitales sensible a hormonas ocasionó signos de feminización en los fetos masculinos tras administrar dosis elevadas. La observación de varones recién nacidos que sufrieron una exposición intrauterina a acetato de ciproterona no reveló ningún signo de feminización. No obstante, el embarazo es una contraindicación para el empleo de Diane- 35.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Las pruebas de primera línea aceptadas para la genotoxicidad dieron resultados negativos cuando se hicieron con acetato de ciproterona. No obstante, en pruebas realizadas posteriormente se demostró que el acetato de ciproterona fue capaz de producir aductos con el ADN (y un aumento de la actividad de reparación del ADN) en los hepatocitos de rata y mono, así como en hepatocitos humanos recién aislados; el nivel de aductos de ADN en hepatocitos de perro fue extremadamente bajo.

Esta formación de aductos con el ADN se produjo con los niveles de exposición sistémica que cabe esperar de los regímenes posológicos recomendados para el acetato de ciproterona. Las consecuencias *in vivo* del tratamiento con acetato de ciproterona fueron el aumento de la incidencia de lesiones hepáticas focales, posiblemente preneoplásicas, en las que las enzimas celulares estaban alteradas en ratas hembra, y un aumento de la frecuencia de mutaciones en ratas transgénicas portadoras de un gen bacteriano como objetivo de la mutación.

La experiencia clínica y los estudios epidemiológicos correctamente realizados hasta la fecha no apoyan la existencia de un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en seres humanos. Las investigaciones realizadas sobre la carcinogenicidad del acetato de ciproterona en roedores tampoco revelan ningún indicio de un potencial carcinogénico específico. Sin embargo, hay que considerar que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

En resumen, los hallazgos disponibles no indican que exista ninguna objeción para el empleo de Diane-35 en los seres humanos si se administra según las instrucciones de uso que se facilitan en cada indicación y en la dosis recomendada.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Diane-35 es necesario obtener una historia clínica y un examen físico completos, guiados por las contraindicaciones y las advertencias

(véase “Contraindicaciones” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”), y estos deben repetirse como mínimo una vez al año durante el uso de Diane-35.

También es importante la evaluación médica periódica, porque pueden aparecer contraindicaciones (p. ej.: un ataque isquémico transitorio, etc.) o factores de riesgo (p. ej.: antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) por primera vez durante el empleo de Diane-35. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deben adaptarse a cada mujer, aunque generalmente debe prestarse una especial atención a la presión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluida la citología cervical.

Se debe advertir a las mujeres que los preparados como Diane-35 no protegen contra la infección por el VIH (SIDA) ni contra otras enfermedades de transmisión sexual.

Método de administración: Vía oral.

¿Cómo tomar Diane-35?

Diane-35 debe tomarse regularmente para alcanzar la eficacia terapéutica y la protección anticonceptiva requeridas. Se debe suspender la anticoncepción hormonal previamente empleada. La pauta de administración de Diane-35 es similar a la de la mayoría de los anticonceptivos orales combinados (AOC). Por ello, deben tenerse en cuenta las mismas consideraciones de administración. Si se toman correctamente, los AOC tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% al año. La toma irregular de Diane-35 puede provocar hemorragias intermenstruales y afectar su eficacia terapéutica y anticonceptiva.

Las grageas deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido si es necesario. Se tomará una gragea diariamente durante 21 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará después de un intervalo de 7 días sin tomar grageas, durante el cual suele producirse una hemorragia por privación. La hemorragia suele dar comienzo 2-3 días después de tomar la última gragea y es posible que no haya terminado antes de empezar el siguiente envase.

Cómo empezar a tomar Diane-35

• *Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal previamente (en el mes anterior).*

Las grageas se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). También se puede empezar en los días 2-5, pero durante el primer ciclo se recomienda utilizar adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de grageas.

• *Para sustituir a otro anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado / AOC), un anillo vaginal o un parche transdérmico.*

La mujer debe empezar a tomar Diane-35 preferiblemente el día siguiente al de la toma de la última gragea con hormonas de su anticonceptivo oral combinado anterior, pero, a más tardar,

el día siguiente al intervalo usual sin grageas o al intervalo en que tomaba grageas sin hormonas de su anticonceptivo oral combinado previo. Si se ha empleado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debe empezar a tomar Diane-35 preferiblemente el día de retiro del último anillo o parche de un envase de un ciclo, pero a más tardar el día en que tendría lugar la siguiente aplicación.

- *Para sustituir un método a base de progestágeno sólo (minipíldora, inyección, implante) o un sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágeno.*

La mujer puede sustituir la minipíldora cualquier día (si se trata de un implante o de un SIU, el mismo día de su retiro; si se trata de un inyectable, cuando hubiera correspondido la siguiente inyección), pero en todos los casos se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de grageas.

- *Tras un aborto espontáneo en el primer trimestre.*

La mujer puede empezar de inmediato. En tal caso, no necesita medidas anticonceptivas adicionales.

- *Tras el parto o un aborto espontáneo en el segundo trimestre.*

Para mujeres lactantes, véase la sección “Embarazo y lactancia”.

Se aconsejará a la mujer que empiece a tomar la medicación el día 21 a 28 después del parto o de un aborto espontáneo en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se le debe aconsejar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de grageas. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio real del uso de Diane-35, o bien la mujer debe esperar a tener su primer período menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de alguna gragea

La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de una gragea se retrasa **menos de 12 horas**. En tal caso, la mujer debe tomar la gragea en cuanto se dé cuenta del olvido y ha de seguir tomando las siguientes grageas a la hora habitual.

Si la toma de una gragea se retrasa **más de 12 horas**, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La conducta a seguir en caso de olvido de grageas se rige por estas dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de grageas por más de 7 días.
2. Es necesario tomar las grageas de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

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

- **Semana 1**

La mujer debe tomar la última gragea olvidada tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 grageas a la vez. A partir de ahí seguirá tomando las grageas a su hora

habitual. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos, se debe tener en cuenta la posibilidad de un embarazo. Cuantas más grageas haya olvidado y cuanto más cerca esté del intervalo usual sin grageas, mayor es el riesgo de un embarazo.

- **Semana 2**

La mujer debe tomar la última gragea olvidada tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 grageas a la vez. A partir de ahí seguirá tomando las grageas a su hora habitual. Siempre y cuando en los 7 días anteriores a la primera gragea olvidada la mujer haya tomado las grageas correctamente, no necesitará tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si no es así, o si ha olvidado tomar más de 1 gragea, se le debe aconsejar que adopte precauciones adicionales durante 7 días.

- **Semana 3**

El riesgo de una reducción de la seguridad anticonceptiva es inminente, debido a la cercanía del siguiente intervalo sin grageas. No obstante, ajustando el esquema de toma de grageas, aún se puede impedir que disminuya la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar medidas anticonceptivas adicionales, siempre y cuando en los 7 días anteriores a la primera gragea olvidada haya tomado todas las grageas correctamente. Si no es así, se le debe aconsejar que siga la primera de las dos opciones que se indican a continuación y que además adopte medidas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar la última gragea olvidada tan pronto como se acuerde, incluso si esto significara tomar 2 grageas a la vez. A partir de ahí seguirá tomando las grageas a su hora habitual. Debe empezar el siguiente envase en cuanto termine el actual, sin interrupción alguna entre envases. Es poco probable que la mujer tenga una hemorragia por privación hasta que termine el segundo envase, pero puede presentar un manchado o una hemorragia por disrupción en los días que toma grageas.
2. Se le puede aconsejar también que deje de tomar las grageas del envase actual. Debe completar un intervalo de 7 días como máximo sin tomar grageas, incluyendo en este período los días en que olvidó tomar las grageas, y luego continuar con el siguiente envase.

Cuando la mujer, en caso de haber olvidado la toma de grageas, no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin grageas, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales severos, la absorción puede ser incompleta y será necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma de la gragea, se deberán seguir los consejos descritos para el caso en que se haya olvidado la toma de grageas. Si la mujer no desea cambiar su esquema normal de toma de grageas, tomará la gragea o las grageas extra que necesite de otro envase.

Duración de la administración

La duración de la administración depende de la severidad de los síntomas de androgenización y de su respuesta al tratamiento. En general, el tratamiento debe llevarse a cabo durante varios meses. El tiempo de alivio de los síntomas es de al menos 3 meses. El acné y la seborrea usualmente responden más rápidamente al tratamiento que el hirsutismo. La necesidad de continuar con el tratamiento se debe evaluar de manera periódica por parte del médico tratante.

Si existe una recurrencia de los síntomas, semanas o meses después de la suspensión de la toma de las grageas, se puede reanudar el tratamiento con Diane-35. En caso de reiniciar Diane-35 (después de un intervalo sin grageas de 4 semanas o más), se debe considerar el aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

CONTRAINDICACIONES

No se deben emplear los preparados que contienen combinaciones de estrógenos y progestágenos en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación. Se debe suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo.

- Presencia o antecedente de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales (p. ej.: trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular.
- Presencia o antecedente de pródromos de una trombosis (p. ej.: ataque isquémico transitorio, angina de pecho).
- Predisposición hereditaria o adquirida para padecer trombosis arterial o venosa (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
- Hipertensión arterial severa, dislipemia.
- Antecedente de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- Predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis venosa o arterial, como la resistencia a la proteína C activada (PCA), deficiencia de antitrombina III, deficiencia

de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

- Enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no hayan retornado a lo normal.
- Uso de medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA, por sus siglas en inglés) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos (ver “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Neoplasias conocidas o sospechadas, influenciadas por esteroides sexuales (p. ej.: de los órganos genitales o de las mamas).
- Meningioma o antecedentes de meningioma
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Uso concomitante de otros anticonceptivos hormonales (consultar la sección “Indicaciones”).
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.
- Lactancia.
- Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes de Diane-35.

Diane-35 no está indicado en pacientes de sexo masculino.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Diane-35 está compuesto de acetato de ciproterona, un progestágeno, y de etinilestradiol, un estrógeno, y se administra durante 21 días de un ciclo mensual. Tiene una composición similar a aquella de un anticonceptivo oral combinado (AOC). La experiencia clínica y epidemiológica con combinaciones de estrógenos y progestágenos como Diane-35 se basa predominantemente en los AOC. Por lo tanto, las siguientes advertencias relacionadas con el empleo de AOC también son válidas para Diane-35.

Condiciones que requieren una estricta supervisión médica

Si está presente alguna de las situaciones o de los factores de riesgo que se mencionan a continuación, hay que evaluar la relación riesgo/beneficio del uso de Diane-35 para cada mujer en particular y discutirlo con ella antes de que decida empezar a usar el producto. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estas situaciones o factores de riesgo, la mujer debe ponerse en contacto con su médico, quien decidirá si se debe interrumpir su empleo.

- Diabetes mellitus, con enfermedad vascular leve o nefropatía leve, retinopatía o neuropatía.

- Hipertensión que se controla adecuadamente, es decir sistólica > 140 -159 mmHg o diastólica > 90- 94 mmHg.
- Porfiria.
- Depresión clínica.
- Obesidad.
- Migrañas.
- Enfermedades cardiovasculares.
- Cloasma.

Los pacientes con un historial de depresión o cualquier condición antes mencionada deben ser monitoreados durante el tratamiento con Diane-35.

Razones para detener Diane-35 inmediato:

Al parar la anticoncepción oral debe utilizarse anticoncepción no hormonal para garantizar que la protección anticonceptiva es mantenida.

1. Ocurrencia por primera vez, o exacerbación, de las cefaleas migrañosas o dolores de cabeza inusualmente frecuentes o inusualmente severos.
2. Disturbios repentinos de visión o audición u otros trastornos perceptuales.
3. Primeros signos de trombosis o coágulos de sangre (por ejemplo, dolores inusuales o hinchazón de la pierna (s), dolores punzantes en la respiración o tos sin motivo aparente). Sensación de dolor y opresión en el pecho.
4. Seis semanas antes de una cirugía mayor electiva (por ejemplo, abdominal, ortopédica), cualquier intervención quirúrgica en las piernas, el tratamiento médico para las venas varicosas o inmovilización prolongada, por ejemplo, después de accidentes o cirugía. No reinicie hasta 2 semanas después de la plena deambulacion. En caso de una cirugía de emergencia, la profilaxis trombótica se suele indicar por ejemplo heparina subcutánea.
5. Inicio de ictericia, hepatitis, picazón en todo el cuerpo.
6. Aumento significativo de la presión arterial.
7. Inicio de depresión severa.
8. Dolor abdominal superior intenso o agrandamiento del hígado.
9. Claro empeoramiento de las condiciones conocidas a deteriorarse durante el uso de la anticoncepción hormonal o durante el embarazo.
10. El embarazo es un motivo de detención inmediata.

Trastornos circulatorios

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOC y un riesgo incrementado de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas, como

infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.

El riesgo de presentar tromboembolismo venoso es más alto durante el primer año en el cual la mujer emplea un AOC.

Este aumento del riesgo está presente poco después del inicio de toma de un AOC o luego de un reinicio de toma del mismo AOC o de diferentes AOC (después de un intervalo de 4 semanas o más sin grageas). Los datos de un amplio estudio prospectivo de cohortes con 3 grupos sugieren que este aumento del riesgo está presente principalmente durante los primeros 3 meses de uso.

En general, el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en usuarias de un AOC de bajas dosis de estrógenos (<50 µg de etinilestradiol) es de dos a tres veces mayor que para las no usuarias de AOC que no están embarazadas y sigue siendo menor que el riesgo asociado con el embarazo y el parto.

Estudios epidemiológicos han mostrado que la incidencia de TEV es entre 1,5 y 2 veces superior en usuarias de Diane 35 respecto al riesgo en usuarias de anticonceptivos orales combinados (AOCs) que contienen levonorgestrel, y que podría ser similar al que presentan los AOCs que contienen desogestrel, gestodeno o drospirenona.

El TEV puede poner en riesgo la vida o puede tener un desenlace fatal (en 1-2% de los casos). El TEV, que se manifiesta como trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar, puede presentarse durante el uso de cualquier AOC.

Se han comunicado casos extremadamente infrecuentes de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC.

Los síntomas de la trombosis venosa profunda (TVP) pueden ser: inflamación unilateral de la pierna o en una vena de la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna, que se puede sentir sólo cuando se está parado o caminando; un aumento del calor en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel en las piernas.

Los síntomas de la embolia pulmonar (EP) pueden incluir: inicio súbito inexplicable de dificultad respiratoria o de respiración rápida; tos repentina que puede ir acompañada de expectoración de sangre; dolor agudo en el pecho que puede aumentar con la respiración profunda; sensación de ansiedad; mareos o aturdimiento severo; frecuencia cardíaca alta o irregular. Algunos de estos síntomas (por ejemplo, "falta de aire", "tos") no son específicos y pueden ser mal interpretados como acontecimientos más comunes o menos severos (por ejemplo, infecciones del tracto respiratorio).

Un evento tromboembólico arterial puede incluir: accidente cerebrovascular, oclusión vascular o infarto de miocardio (IM). Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: entumecimiento o debilidad repentina de la cara, brazos o piernas, especialmente en un lado

del cuerpo; confusión repentina, problemas para hablar o entender; dificultad repentina para ver con uno o ambos ojos; dificultad repentina para caminar, mareos, pérdida de equilibrio o de coordinación; dolor de cabeza repentino, grave o prolongado sin causa aparente; pérdida de conciencia o desmayos, con o sin convulsión. Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor súbito, hinchazón y ligera coloración azulada de una extremidad; abdomen agudo.

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir: dolor, incomodidad, presión, pesadez, sensación de plenitud u opresión en el pecho, brazo o por debajo del esternón; malestar que se irradia a la espalda, la mandíbula, cuello, brazos, estómago; saciedad, indigestión o sensación de ahogo; sudoración, náuseas, vómitos o mareos; debilidad extrema, ansiedad, o falta de aire; frecuencia cardíaca alta o irregular.

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden poner en riesgo la vida o pueden tener un desenlace fatal.

En mujeres con una combinación de factores de riesgo o que presenten mayor severidad de un factor de riesgo individual debe considerarse el potencial de que actúen de una manera sinérgica en el aumento de riesgo de trombosis. Este riesgo aumentado puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. Diane-35 no debe prescribirse en caso de una evaluación riesgo/beneficio negativa (ver “Contraindicaciones”).

El riesgo de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente cerebrovascular aumenta con los siguientes factores:

- edad;
- tabaquismo (a mayor consumo y mayor edad el riesgo aumenta más, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
- antecedentes familiares positivos (por ejemplo, tromboembolismo arterial o venoso en un hermano o un progenitor a una edad relativamente temprana). Si se sospecha o conoce que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista antes de tomar la decisión de usar cualquier AOC;
- obesidad (índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²);
- dislipemia;
- hipertensión arterial;
- migraña;
- valvulopatía cardíaca;
- fibrilación auricular;
- inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica en las piernas o traumatismo mayor. En estas circunstancias es aconsejable suspender el uso de AOC

(en caso de cirugía programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudar hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (para más información sobre embarazo y lactancia, ver “Embarazo y lactancia”).

Es probable que el grupo de usuarias de Diane-35 incluya a pacientes que pueden tener un riesgo cardiovascular aumentado de manera intrínseca, tal como aquel relacionado con el síndrome de ovario poliquístico.

Otras entidades médicas que se han asociado a eventos circulatorios adversos son: diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico-hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.

Un aumento de la frecuencia o la intensidad de la migraña durante el uso de Diane-35 (que puede ser el pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser motivo de la suspensión inmediata de Diane-35.

Los factores bioquímicos que pueden indicar una predisposición hereditaria o adquirida a la trombosis arterial o venosa incluyen la resistencia a la proteína C activada (PCA), la hiperhomocisteinemia, la deficiencia de antitrombina III, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, los anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Al considerar la relación riesgo/beneficio, el médico debe tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una enfermedad puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado al embarazo es mayor que el asociado al uso de AOC de dosis bajas (<0,05 mg de etinilestradiol).

Tumores

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer cervical lo constituye la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). Algunos estudios epidemiológicos han señalado que el empleo a largo plazo de AOC puede contribuir adicionalmente a este aumento del riesgo, pero sigue debatiéndose hasta qué punto este hallazgo es atribuible a factores de confusión, por ejemplo, tamizaje cervical y conducta sexual, incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera.

Según un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente AOC. El aumento del riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el excedente de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales

y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Estos estudios no aportan evidencia sobre causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, a sus efectos biológicos o a una combinación de ambos. Los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres que han utilizado AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados desde el punto de vista clínico que los diagnosticados en quienes nunca los han usado.

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

Los tumores malignos pueden poner en riesgo la vida o pueden tener un desenlace fatal.

Meningioma

Se ha notificado la aparición de meningiomas (individuales y múltiples) asociados al uso de acetato de ciproterona, especialmente en dosis altas de 25 mg y superiores y durante un tiempo prolongado (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). Si a una paciente se le diagnostica meningioma, se debe interrumpir todo tratamiento que contenga ciproterona, incluido Diane-35, como medida de precaución.

Otras entidades

Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de dicho trastorno pueden tener mayor riesgo de pancreatitis cuando usan AOC.

Aunque se han comunicado pequeños aumentos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AOC, son raros los casos de relevancia clínica. No obstante, si aparece una hipertensión arterial clínicamente significativa y sostenida cuando se usan AOC, es prudente que el médico interrumpa la administración para tratar la hipertensión. Cuando se considere apropiado, puede reiniciar los AOC si con el tratamiento antihipertensivo se alcanzan valores de presión normales.

Aunque no se ha demostrado de forma concluyente que exista una asociación, se ha informado que las siguientes entidades ocurren o empeoran con el embarazo y con el uso de AOC: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico-hemolítico; corea de Sydenham; herpes gravídico; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis.

En mujeres que sufren de angioedema hereditario, la administración de estrógenos exógenos puede inducir o exacerbar los síntomas de angioedema.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden obligar a suspender el uso de AOC hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que se haya presentado por primera vez durante el embarazo o durante el uso previo de esteroides sexuales obliga a suspender los AOC.

Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que empleen AOC de baja dosis (<0.05mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas que tomen AOC deben ser observadas cuidadosamente.

Se ha asociado el empleo de AOC con la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Puede producirse cloasma ocasionalmente, sobre todo en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta mientras tomen AOC.

En las mujeres con hirsutismo que presenten síntomas de reciente aparición o síntomas que se hayan intensificado sustancialmente, deberá realizarse un diagnóstico diferencial para aclarar su etiología (tumor productor de andrógenos, déficit de enzimas suprarrenales).

Cada gragea de este medicamento contiene 31 mg de lactosa. Las pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con insuficiencia de lactasa de Lapp o con malabsorción de glucosa-galactosa, que siguen una dieta exenta de lactosa, deben de tener en cuenta esta cantidad.

Disminución de la eficacia

El efecto anticonceptivo de Diane-35 puede disminuir por ejemplo, si la mujer olvida tomar las grageas (ver sección "Posología y método de administración" - "Conducta a seguir si se olvida la toma de alguna gragea"), en caso de alteraciones gastrointestinales (ver sección "Posología y método de administración" – "Consejos en caso de trastornos gastrointestinales") durante la toma de grageas o si toma medicación concomitante (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Reducción del control de los ciclos

Las combinaciones de estrógenos y progestágenos pueden dar lugar a hemorragias irregulares (manchado o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la evaluación de cualquier hemorragia irregular sólo tendrá sentido tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos que antes eran regulares, habrá que tener en cuenta posibles causas no hormonales y están indicadas

medidas diagnósticas apropiadas para excluir trastornos malignos o embarazo. Éstas pueden incluir el legrado.

Es posible que en algunas mujeres no se produzca hemorragia por privación durante el intervalo sin grageas. Si ha tomado Diane-35 siguiendo las instrucciones que se describen en la sección “Posología y método de administración”, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si no ha tomado Diane-35 siguiendo estas instrucciones antes de la primera ausencia de hemorragia por privación o si no se presentan dos hemorragias por privación de manera consecutiva, se debe descartar un embarazo antes de seguir usando AOC.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Nota: Debe consultarse la información sobre prescripción de los fármacos concomitantes para identificar las posibles interacciones.

Efectos de otros productos medicinales sobre Diane-35.

Pueden ocurrir interacciones con otros fármacos inductores de enzimas microsomales que pueden producir aumento de la depuración de las hormonas sexuales y que pueden producir sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo.

La inducción enzimática se puede observar después de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se ve generalmente en unas pocas semanas. Tras el cese de la terapia de inducción del medicamento enzimático puede ser sostenido durante aproximadamente 4 semanas.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además de Diane-35 o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe utilizarse durante el período de administración concomitante del fármaco y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

Si el período durante el que se utiliza el método de barrera dura más que el de las grageas del envase de Diane-35, se empezará el siguiente envase de Diane-35 sin dejar el intervalo usual sin grageas.

- *Sustancias que aumentan la depuración de Diane-35 (disminuyen la eficacia de Diane-35 por inducción enzimática), por ejemplo:*

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contengan *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).

- *Sustancias con efectos variables en la depuración de Diane-35, por ejemplo:*

Cuando son co-administrados con Diane-35, muchos inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos y de la proteasa del VIH y virus de la Hepatitis C pueden aumentar o reducir

las concentraciones plasmáticas de estrógeno o progestágeno. Estos cambios pueden ser clínicamente importantes en algunos casos.

- *Sustancias que disminuyen la depuración de Diane 35 (Enzimas inhibidoras):*

Los inhibidores potentes y moderados del CYP3A4 como los antimicóticos derivados de azoles (por ejemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), verapamil, macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), diltiazem y jugo de pomelo pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de estrógenos o progestina o ambos.

Se ha demostrado que la administración diaria de Etoricoxib en una dosis de 60 a 120 mg incrementa la concentración plasmática de etinilestradiol de 1.4 a 1.6 respectivamente cuando se administra concomitantemente con la terapia hormonal combinada conteniendo 0.035 mg de etinilestradiol.

Efecto de la combinación de estrógenos/progestágenos sobre otros productos medicinales.

Las combinaciones de estrógenos y progestágenos, como Diane-35, pueden afectar el metabolismo de determinados fármacos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina). In vitro, etinilestradiol es un inhibidor reversible de las enzimas CYP2C19, CYP1A1 y CYP1A2 así como un inhibidor basado en el mecanismo de las enzimas CYP3A4/5, CYP2C8 y CYP2J2. En estudios clínicos, la administración de la terapia anticonceptiva hormonal que contiene etinilestradiol no demostró ningún incremento o solo un ligero incremento en las concentraciones plasmáticas del sustrato CYP3A4 (por ejemplo, midazolam) mientras que las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP1A2 pueden incrementar débilmente (por ejemplo, teofilina) o moderadamente (por ejemplo, melatonina y tizanidina).

Interacciones farmacodinámicas

Se ha observado que la administración concomitante de medicamentos que contienen etinilestradiol con medicamentos antivirales que actúan de forma directa (DAA) que contienen ombitasvir, paritaprevir, o dasabuvir, y combinaciones de los mismos, está relacionada con incrementos en los niveles de ALT a más de 20 veces el límite superior del normal en mujeres sanas y en mujeres infectadas con VHC (ver “Contraindicaciones”).

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

El uso de preparados como Diane-35 puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina

AR

Diane 35 – CCDS 17

Página 18 de 42

transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro los límites normales de laboratorio.

EMBARAZO Y LACTANCIA

La administración de Diane-35 está contraindicada durante el embarazo.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Diane-35, deberá suspenderse su administración de inmediato.

La administración de Diane-35 también está contraindicada durante la lactancia. El acetato de ciproterona pasa a la leche en las mujeres lactantes. Aproximadamente el 0,2% de la dosis materna llegará al recién nacido a través de la leche, lo que corresponde a una dosis aproximada de 1 µg/kg. Cuando la lactancia está establecida, el 0,02% de la dosis diaria materna de etinilestradiol puede llegar al recién nacido a través de la leche.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Uso en pediatría

Diane-35 está indicado sólo después de la menarca.

Uso en geriatría

No aplicable. Diane-35 no está indicado después de la menopausia.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Diane-35 está contraindicado en mujeres con enfermedades hepáticas graves, siempre que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad. Véase también la sección "Contraindicaciones".

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Diane-35 no ha sido estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Los datos disponibles no sugieren cambios en el tratamiento en esta población de pacientes.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR o UTILIZAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se observaron efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas en los usuarios de Diane-35.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas con el uso de Diane 35 son náuseas, dolor abdominal, incremento de peso corporal, dolor de cabeza, estado de ánimo deprimido o alterado, dolor mamario, sensibilidad mamaria. Estas ocurren en $\geq 1\%$ de las usuarias.

La reacción adversa seria es tromboembolismo.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Los efectos secundarios que se han comunicado en usuarias de AOC, pero para los cuales la asociación no ha sido confirmada ni refutada son*:

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100)	Raros (≥1/10,000 a <1/1.000)
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Dolor abdominal	Vómito Diarrea	
Trastornos inmunitarios			Hipersensibilidad
Investigaciones	Aumento de peso		Disminución de peso
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Retención de líquidos	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migraña	
Trastornos psiquiátricos	Estado de ánimo depresivo Cambios del estado de ánimo	Disminución de la libido	Aumento de la libido
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	Hipersensibilidad y dolor en las mamas	Hipertrofia de las mamas	Flujo vaginal Secreción por las mamas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea Urticaria	Eritema nodoso Eritema multiforme
Trastornos vasculares			Tromboembolismo

* Se anota el término MedDRA más apropiado (versión 12.0) para describir determinada reacción adversa. No se anotan sinónimos o condiciones relacionadas, pero deben tenerse también en cuenta.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas que tienen una frecuencia muy baja o retraso en la aparición de los síntomas y que se consideran relacionados con el uso de anticonceptivos orales combinados se describen a continuación (ver también las secciones “Contraindicaciones”, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”):

Tumores

- La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama se incrementa muy ligeramente entre usuarias de anticonceptivos orales. Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años de edad, este aumento es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. La causalidad relacionada con el uso de AOC es desconocida.
- Tumores hepáticos (benignos y malignos).

Otras condiciones

- Trastornos tromboembólicos venosos.
- Trastornos tromboembólicos arteriales.
- Accidentes cerebrovasculares.
- Riesgo aumentado de pancreatitis con el uso de AOC (mujeres con hipertrigliceridemia).
- Hipertensión arterial.
- Aparición o deterioro de las condiciones para las que la asociación con el uso de AOC no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis, cáncer del cuello uterino.
- En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema.
- Alteraciones de la función hepática.
- Cambios en la tolerancia a la glucosa o el efecto sobre la resistencia periférica a la insulina.
- Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.
- Cloasma.

Interacciones

Sangrado intracíclico y/o falla del anticonceptivo pueden producirse por interacciones de otros fármacos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos orales (ver la sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado eventos adversos serios por sobredosis. Los síntomas que pueden presentarse en este caso son: náuseas, vómitos y hemorragia vaginal leve. Este último puede ocurrir incluso en niñas antes de la menarquia, en caso de tomar accidentalmente el medicamento. No existen antídotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (11) 4962-6666.

Hospital A. Posadas – Tel.: (11) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura hasta 30°C.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIÓN

Envase calendario con 21 grageas.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 43.101

Elaborado por:

SCHERING DO BRASIL QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA.

Rua Cancioneiro de Evora 255 – CEP 04708 / 010.

San Pablo SP – Brasil.

Acondicionado en: Calle 8 entre 3 y 5, Parque Industrial Pilar, Argentina.

Importado y comercializado por:

Bayer S.A. Ricardo Gutiérrez 3652,

Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Versión: CCDS17

Fecha de la última revisión:

AR

Diane 35 – CCDS 17

Página 22 de 42



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-117869332 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.29 11:19:20 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.29 11:19:23 -03:00