

**Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății privind medicamentul Diane-35 (acetat de ciproteronă 2mg/etinilestradiol 35 mcg): versiune consolidată a atenționărilor, noi contraindicații și actualizarea indicațiilor**

Stimate profesionist din domeniul sănătății ,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMMDM), Compania Bayer dorește să vă aducă la cunoștință rezultatele evaluării riscului cunoscut de apariție a evenimentelor tromboembolice și beneficiile medicamentelor care conțin acetat de ciproteronă 2 mg și etinilestradiol 35 micrograme. Evaluarea a fost realizată de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (PRAC) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency=EMA), ca urmare a temerilor privind riscul de apariție a tromboembolismului venos și arterial (TEV și TEA) asociat utilizării acestor medicamente.

## **Rezumat**

Recomandările PRAC cuprind:

- Medicamentul Diane-35 este indicat pentru tratamentul formelor moderate până la severe de acnee determinată de sensibilitatea la androgeni (însoțite sau nu de seboree) și/sau al hirsutismului, la femeile aflate în perioada fertilă.
- Medicamentul Diane-35 trebuie utilizat pentru tratamentul acneei numai după eșecul tratamentului topic sau tratamentului cu antibiotice administrate sistemic.
- Medicamentul Diane-35 nu trebuie utilizat în asociere cu alte contraceptive hormonale, acesta fiind și un contraceptiv hormonal totodată.
- Au fost întărite atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare privitor la factorii de risc și riscul de apariție a tromboembolismului legat de utilizarea medicamentului Diane-35 (de exemplu, înaintarea în vârstă, fumatul, imobilizarea prelungită).

## **Informații suplimentare privind siguranța și recomandări**

PRAC a evaluat toate datele disponibile referitoare la riscul de apariție a tromboembolismului, precum și beneficiile medicamentelor care conțin acetat de ciproteronă 2 mg și etinilestardiol 35 mcg, inclusiv din literatura de specialitate.

PRAC a concluzionat că riscul de apariție a TEV și TEA este crescut la utilizatoarele de medicamente care conțin acetat de ciproteronă 2 mg și etinilestardiol 35 mcg. Riscul crescut de apariție a TEV este cel mai mare în cursul primului an de utilizare a medicamentului Diane-35, la reluarea tratamentului cu medicamentul Diane-35 sau în cazul trecerii la utilizarea acestuia după un interval de cel puțin o lună fără administrarea unui alt contraceptiv oral.

Conform dovezilor din studiile epidemiologice, incidența apariției TEV este de 1,5 până la 2 ori mai mare la femeile care utilizează medicamente care conțin acetat de ciproteronă 2 mg și etinilestardiol 35 mcg, comparativ cu femeile care iau contraceptive orale combinate (COC) care conțin levonorgestrel, putând fi similară cu riscul aferent utilizării COC care conțin desogestrel/gestoden/drospirenonă.

Este important ca profesioniștii din domeniul sănătății și persoanele care utilizează medicamente care conțin acetat de ciproteronă 2 mg și etinilestardiol 35 mcg să cunoască riscul de apariție a TEV, pentru a preveni complicațiile și situațiile letale, precum și în scopul facilitării diagnosticării corecte și la timp a TEV. Aceasta a determinat distribuirea unui material educațional adresat medicilor prescriptori și pacienților.

Pentru mai multe detalii, citiți secțiunile relevante ale rezumatului caracteristicilor produsului, anexate.

### **Apel la raportarea de reacții adverse**

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să raporteze orice reacție adversă suspectată asociată cu utilizarea medicamentului **Diane-35**, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibilă pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale la secțiunea: „Medicamente de uz uman/ Raportează o reacție adversă.”

### **sau prin fax către:**

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale  
Centrul Național de Farmacovigilență  
Str. Aviator Sănătescu, Nr. 48,  
Sector 1, București, România,  
Fax: +40 213 163 497

Reacțiile adverse se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

BAYER SRL

Persoana responsabilă cu activitatea de farmacovigilența pentru România:

Dr. Oana Jelea

Adresă: Șoseaua Pipera, Nr. 42, Sector 2, 020112, București, România

Tel: + 40 21 528 59 09

Mob:+ 40 723 505 648

Fax: + 40 215285938

E-mail: [pharmacovigilance\\_romania@bayer.com](mailto:pharmacovigilance_romania@bayer.com)

### **Anexă**

Versiunea revizuită a secțiunilor relevante ale rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) și prospectului.

### **RCP**

#### **Punctul 4.1 Indicații terapeutice**

*[Indicațiile aprobate în prezent trebuie să fie eliminate și înlocuite cu următorul text:]*

Tratamentul formelor moderate până la severe de acnee determinată de sensibilitatea la androgeni (însoțite sau nu de seboree) și/sau al hirsutismului, la femeile aflate în perioada fertilă. Medicamentul Diane-35 trebuie utilizat pentru tratamentul acneei numai după eșecul tratamentului topic sau al tratamentul cu antibiotice administrate sistemic.

Deoarece medicamentul Diane-35 este și un contraceptiv hormonal, acesta nu trebuie utilizat în asociere cu alte contraceptive hormonale (vezi pct. 4.3).

#### **Punctul 4.2 Doze și mod de administrare**

*[Formularea de mai jos trebuie inclusă în această secțiune]*

*[...]*

#### **Durata de utilizare**

Timpul până la ameliorarea simptomelor este de cel puțin trei luni. Necesitatea continuării tratamentului trebuie evaluată periodic de către medicul curant.

*[...]*

### **Punctul 4.3 Contraindicații**

*[Următoarele contraindicații trebuie incluse în această secțiune]*

*[...]*

- Utilizarea concomitentă cu un alt contraceptiv hormonal (vezi pct. 4.1)
- Tromboză venoasă în antecedente sau în prezent (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară)
- Tromboză arterială în antecedente sau în prezent (de exemplu, infarct miocardic) sau afecțiuni prodromale (de exemplu, angină pectorală, atac ischemic tranzitoriu).
- Accident vascular cerebral în antecedente sau în prezent
- Prezența de factor(i) de risc multiplu(i) sau sever(i) de apariție a trombozei venoase sau arteriale (vezi pct. 4.4), precum:
  - diabetul zaharat cu simptome vasculare
  - hipertensiunea arterială severă
  - dislipoproteinemia severă
- Predispoziție ereditară sau dobândită de apariție a trombozei venoase sau arteriale, precum rezistența la proteina C activată (APC), deficitul de antitrombină III, deficitul de proteină C, deficitul de proteină S, hiperhomocisteinemia și anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic)

*[...]*

### **Punctul 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

*[Formularea de mai jos trebuie inclusă în această secțiune]*

Medicamentul Diane-35 este compus din acetat de ciproteronă (un progestativ) și etinilestradiol (un estrogen) și se administrează timp de 21 zile ale unui ciclu lunar. Are o compoziție similară cu cea a unui contraceptiv oral combinat (COC).

#### **Durata de utilizare**

Timpul până la ameliorarea simptomelor este de cel puțin trei luni. Necesitatea continuării tratamentului trebuie evaluată periodic de către medicul curant (vezi pct. 4.2).

*[...]*

În cazul prezenței oricăreia dintre afecțiunile menționate sau a factorilor de risc specificați mai sus, beneficiile utilizării medicamentului Diane-35 trebuie analizate din perspectiva riscurilor posibile pentru fiecare femeie în parte și trebuie discutate cu femeia înainte ca aceasta să decidă să înceapă utilizarea medicamentului Diane-35. În cazul agravării, exacerbarii sau primei apariții

a oricăreia dintre aceste afecțiuni sau factori de risc, femeia trebuie să se adreseze medicului său. În acest caz, medicul trebuie să decidă dacă utilizarea medicamentului Diane-35 trebuie întreruptă.

[...]

### **Tulburări vasculare**

- Utilizarea medicamentului Diane-35 prezintă un risc crescut de apariție a tromboemboliei venoase (TEV), comparativ cu neutilizarea acestuia. Riscul crescut de apariție a TEV este cel mai mare în cursul primului an de utilizare a medicamentului Diane-35, la reluarea utilizării medicamentului Diane-35 sau la trecerea la utilizarea acestuia după un interval de cel puțin o lună fără administrarea unui alt contraceptiv oral. Tromboembolia venoasă poate fi letală în 1-2% dintre cazuri.
- Conform dovezilor din studiile epidemiologice, incidența apariției TEV este de 1,5 până la 2 ori mai mare la utilizatoarele medicamentului Diane-35 decât la utilizatoarele de contraceptive orale combinate (COC) care conțin levonorgestrel și poate fi similară cu riscul aferent utilizării COC care conțin desogestrel/gestoden/drosperinonă.
- Categoria utilizatoarelor medicamentului Diane-35 cuprinde foarte probabil paciente care pot prezenta un risc cardiovascular crescut inerent, precum cel asociat sindromului ovarului polichistic.
- Dovezile din studiile epidemiologice au evidențiat asocierea dintre utilizarea contraceptivului hormonal și un risc crescut de apariție a tromboemboliei arteriale (infarct miocardic, atac ischemic tranzitoriu).
- Extrem de rar, la utilizatoarele de contraceptive hormonale s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu, al venelor și arterelor hepatice, mezenterice, renale, cerebrale sau retiniene.
- Simptomele de tromboză venoasă sau arterială sau de accident vascular cerebral pot include: durere neobișnuită unilaterală și/sau umflare la nivelul piciorului; durere toracică severă apărută brusc, care poate iradia sau nu în brațul stâng; senzație de lipsă de aer apărută brusc; tuse cu debut brusc; orice cefalee neobișnuită, severă, prelungită; pierdere parțială sau totală a vederii, apărută brusc; diplopie; vorbire neclară sau afazie; vertij; colaps cu sau fără convulsii focale; slăbiciune sau amorțeală foarte marcată care afectează brusc o parte sau porțiune a corpului; tulburări motorii; abdomen „acut”.
- Riscul apariției de evenimente tromboembolice venoase crește o dată cu:
  - înaintarea în vârstă;
  - fumatul (fumatul unui număr mare de țigări și înaintarea în vârstă determină creșteri suplimentare ale riscului de apariție a evenimentelor tromboembolice, în special la femeile cu vârsta peste 35 de ani. Femeile cu vârsta peste 35 de ani trebuie sfătuite cu insistență să nu fumeze dacă doresc să utilizeze medicamentul Diane-35);
  - prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolie venoasă prezentă vreodată la un frate/o soră sau la unul dintre părinți, la o vârstă relativ tânără). Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, înainte de a decide în legătură cu utilizarea oricărui contraceptiv hormonal, femeia trebuie trimisă la un specialist, pentru recomandări;

- imobilizarea prelungită, o intervenție chirurgicală majoră, orice intervenție chirurgicală la nivelul membrelor inferioare sau traumatisme majore. În aceste situații, se recomandă întreruperea utilizării (în cazul intervenției chirurgicale de elecție, cu cel puțin patru săptămâni înainte) și reluarea acesteia după cel puțin două săptămâni după remobilizarea completă. Dacă utilizarea medicamentului Diane-35 nu a fost întreruptă anterior intervenției chirurgicale, trebuie avută în vedere administrarea de tratament antitrombotic.
  - prezența obezității (indice de masă corporală peste 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Riscul de apariție a complicațiilor tromboembolice arteriale sau de accident vascular cerebral crește odată cu:
    - înaintarea în vârstă;
    - fumatul (fumatul unui număr mare de țigări și înaintarea în vârstă determină creșteri suplimentare ale riscului de complicații tromboembolice arteriale sau de accident vascular cerebral, în special la femeile cu vârsta peste 35 de ani. Femeile cu vârsta peste 35 de ani trebuie sfătuite cu insistență să nu fumeze dacă doresc să utilizeze medicamentul Diane-35);
    - prezența dislipoproteinemiei;
    - prezența obezității (indice de masă corporală peste 30 kg/m<sup>2</sup>);
    - prezența hipertensiunii arteriale;
    - prezența migrenei;
    - prezența bolii cardiace valvulare;
    - prezența fibrilației atriale;
    - prezența de antecedente heredocolaterale (tromboză arterială apărută vreodată la un frate/o soră sau la unul dintre părinți, la o vârstă relativ tânără). Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, înainte de a decide în legătură cu utilizarea oricărui contraceptiv hormonal, femeia trebuie trimisă la un specialist, pentru recomandări.
  - Alte afecțiuni medicale, care au fost asociate cu apariția de evenimente adverse vasculare includ: diabetul zaharat, lupusul eritematos sistemic, sindromul hemolitic uremic, boala inflamatorie intestinală cronică (de exemplu, boala Crohn sau colita ulcerativă) și siclemia.
  - Trebuie avut în vedere riscul crescut de apariție a tromboemboliei în perioada puerperală (pentru informații privind „Sarcina și alăptarea”, vezi pct. 4.6).
  - O creștere a frecvenței sau severității migrenelor în timpul utilizării medicamentului Diane-35 (care poate reprezenta un prodrom al unui eveniment cerebrovascular) poate constitui un motiv de întrerupere imediată a utilizării medicamentului Diane-35.

Femeilor care utilizează medicamentul Diane-35 trebuie să li se specifice, în mod deosebit, să se adreseze medicului în caz de posibile simptome de tromboză. În caz de suspiciune sau confirmare a trombozei, utilizarea medicamentului Diane-35 trebuie întreruptă. Din cauza proprietăților teratogene ale tratamentului anticoagulant (anticoagulante cumarinice), trebuie inițiată utilizarea de metode contraceptive adecvate.

#### **Punctul 4.8 Reacții adverse**

*[Formularea de mai jos trebuie inclusă în această secțiune]*

[...]

- Există un risc crescut de apariție a tromboemboliei care vizează toate femeile care utilizează medicamentul Diane-35 (vezi pct. 4.4).

*[Următoarele vor fi incluse în tabelul de reacții adverse]*

- Tulburări vasculare Rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ): Tromboembolie

*[Următoarele vor fi incluse sub tabelul de reacții adverse]*

La femeile care utilizează medicamentul Diane-35, s-a raportat apariția următoarelor evenimente adverse grave, care sunt detaliate la pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Tulburări tromboembolice venoase
- Tulburări tromboembolice arteriale

[...]

## **Prospect**

### **1. Ce este Diane-35 și pentru ce se utilizează**

*[Această secțiune trebuie să fie după cum urmează:]*

Medicamentul Diane-35 se utilizează pentru tratamentul unor afecțiuni ale pielii, precum acneea, pielea foarte grasă și creșterea excesivă a părului la femeile aflate în perioada fertilă. Datorită proprietăților sale contraceptive, medicamentul trebuie să vă fie prescris numai dacă medicul dumneavoastră consideră că este adecvat tratamentul cu un contraceptiv hormonal.

Trebuie să luați medicamentul Diane-35 numai dacă afecțiunea de la nivelul pielii nu s-a ameliorat după utilizarea altor tratamente împotriva acneei, inclusiv tratamente locale și antibiotice.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Diane-35**

*[Formularea de mai jos trebuie să fie inclusă în secțiunile relevante]*

[...]

### **Nu utilizați Diane-35**

Înainte de a începe să utilizați medicamentul Diane-35, spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre situațiile următoare este valabilă în cazul dumneavoastră. Este posibil ca în acest caz medicul să vă recomande utilizarea unui tratament diferit:

- dacă utilizați un alt **contraceptiv** hormonal
- dacă aveți (sau ați avut vreodată) un **cheag de sânge** într-un vas de sânge de la nivelul picioarelor (tromboză), într-un vas de sânge de la nivelul plămânilor (embolie pulmonară) sau într-un vas de sânge la nivelul altei părți a corpului
- dacă aveți (sau ați avut vreodată) o boală care poate indica apariția în viitor a unui infarct miocardic (de exemplu, angină pectorală care cauzează durere severă în piept) sau a unui atac ischemic tranzitoriu
- dacă aveți (sau ați avut vreodată) un **infarct miocardic** sau un **accident vascular cerebral**
- dacă aveți o afecțiune care poate crește riscul de apariție a unui **cheag de sânge** la nivelul arterelor. Acest lucru este valabil în următoarele afecțiuni:
  - **diabet zaharat care afectează vasele de sânge**
  - **tensiune arterială** foarte mare
  - o concentrație foarte mare de **grăsimi în sânge** (colesterol sau trigliceride)
- dacă aveți probleme cu **coagularea sângelui** (de exemplu, deficit de proteina C)
- dacă aveți (sau ați avut vreodată) o **migrenă însoțită de tulburări de vedere**.

<...>

### **Atenționări și precauții**

*[Formularea de mai jos trebuie să fie inclusă în această secțiune]*

### **Când trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră**

[...]

**Opriți administrarea comprimatelor și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați semne posibile ale apariției unui cheag de sânge. Simptomele sunt descrise la pct. 2 „Cheaguri de sânge (tromboză)”.**

[...]

Medicamentul Diane-35 are și rol de contraceptiv oral. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră va trebui să aveți în vedere toate aspectele care sunt valabile, în mod normal, pentru utilizarea de contraceptive hormonale orale.

### *Cheaguri de sânge (tromboză)*

Utilizarea medicamentului Diane-35 poate crește ușor riscul de apariție a unui cheag de sânge (numit tromboză). Probabilitatea de apariție a unui cheag de sânge este doar puțin mai crescută în urma utilizării medicamentului Diane-35, comparativ cu cea din cazul femeilor care nu utilizează medicamentul Diane-35 sau orice alt contraceptiv oral. Recuperarea completă după apariția unui cheag de sânge nu se realizează întotdeauna, iar în 1-2% dintre cazuri, acesta poate fi letal.



### Cheaguri de sânge la nivelul unei vene

Un cheag de sânge la nivelul unei vene (cunoscut sub numele de „tromboză venoasă”) poate bloca vena. Acest lucru se poate produce în venele de la nivelul picioarelor, plămânilor (embolie pulmonară) sau de la nivelul oricărui alt organ.

La femeile care utilizează un contraceptiv oral combinat crește riscul de apariție a unor astfel de cheaguri, comparativ cu femeile care nu utilizează niciun contraceptiv oral combinat. Riscul de apariție a unui cheag de sânge la nivelul unei vene este cel mai mare în timpul primului an de utilizare de către o femeie a contraceptivului oral. Riscul nu este tot atât de mare precum riscul de apariție a unui cheag de sânge în timpul sarcinii.

Riscul de apariție a cheagurilor de sânge într-o venă la utilizatoarele contraceptivelor orale combinate crește și mai mult:

- odată cu înaintarea în vârstă;
- **dacă fumați.**  
**Când utilizați un contraceptiv hormonal, cum este medicamentul Diane-35, vi se recomandă cu insistență să opriți fumatul, mai ales dacă aveți vârsta peste 35 de ani;**
- dacă una dintre rudele dumneavoastră apropiate a avut un cheag de sânge la nivelul piciorului, plămânului sau la nivelul altui organ, la o vârstă tânără;
- dacă sunteți supraponderală;
- dacă trebuie să fiți supusă unei intervenții chirurgicale sau dacă sunteți imobilizată o perioadă mai lungă de timp din cauza unei leziuni sau a unei boli, sau dacă trebuie să stați cu piciorul în ghips.

Dacă acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră, este important să îi spuneți medicului dumneavoastră că utilizați medicamentul Diane-35, deoarece poate fi necesară întreruperea tratamentului. Medicul dumneavoastră vă poate spune să întrerupeți utilizarea medicamentului Diane-35 timp de mai multe săptămâni înainte de intervenția chirurgicală sau pe durata perioadei de mobilitate redusă. Medicul dumneavoastră vă va spune, de asemenea, când puteți reîncepe să utilizați medicamentul Diane-35 după ce vă reveniți.

### Cheaguri de sânge la nivelul unei artere

Un cheag de sânge la nivelul unei artere poate cauza probleme grave. De exemplu, apariția unui cheag de sânge într-o arteră de la nivelul inimii poate provoca un infarct miocardic, iar la nivelul creierului poate provoca un accident vascular cerebral.

Utilizarea unui contraceptiv oral combinat a fost asociată cu un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge la nivelul arterelor. Riscul crește și mai mult:

- odată cu înaintarea în vârstă;
- **dacă fumați.**  
**Când utilizați un contraceptiv hormonal, cum este medicamentul Diane-35, vi se recomandă cu insistență să opriți fumatul, mai ales dacă aveți vârsta peste 35 de ani;**
- dacă sunteți supraponderală;
- dacă aveți tensiune arterială mare ;
- dacă o rudă apropiată a avut un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral, la o vârstă tânără;

- dacă aveți o concentrație mare de grăsimi în sânge (colesterol sau trigliceride);
- dacă aveți migrene;
- dacă aveți o problemă la nivelul inimii (afecțiune valvulară, tulburare de ritm).

#### Simptomele apariției cheagurilor de sânge

**Întrerupeți administrarea comprimatelor și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați semne posibile ale apariției unui cheag de sânge, cum sunt:**

- apariția bruscă a unei tuse neobișnuite;
- durere severă la nivelul pieptului, care poate ajunge în brațul stâng;
- senzație de lipsă de aer;
- orice durere de cap neobișnuită, severă sau de lungă durată sau agravarea migrenei;
- pierderea parțială sau completă a vederii sau vedere dublă;
- vorbire neclară sau dificultăți de vorbire;
- modificări bruște ale auzului, mirosului sau gustului;
- amețeli sau leșin;
- slăbiciune sau amorțeală în orice parte a corpului;
- durere severă la nivelul abdomenului;
- durere severă sau umflare a oricărui picior.

După apariția unui cheag de sânge, recuperarea nu este întotdeauna completă. Rar, pot să apară invalidități permanente grave sau cheagul de sânge poate fi chiar letal.

Imediat după naștere, femeile prezintă un risc crescut de apariție a cheagurilor de sânge și trebuie să vă întrebați medicul cât de curând după naștere puteți începe să utilizați medicamentul Diane-35.

### **3. Cum să utilizați Diane-35**

*[Formulara de mai jos trebuie să fie inclusă în secțiunile relevante]*

[...]

#### **Durata utilizării**

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să continuați să luați medicamentul Diane-35.

### **4. Reacții adverse posibile**

*[Această formulare trebuie adăugată la „Reacții adverse rare”]*

Cheag de sânge la nivelul unei vene.