



Data: 13 de junho de 2013

Diane 35 (acetato de ciproterona 2 mg/etinilestradiol 0,035 mg): Reforço das advertências, novas contraindicações e atualização da indicação

Exmo(a). Senhor(a) Doutor(a),

Como acordado com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e o INFARMED, I.P., a Bayer Portugal, S.A. gostaria de o(a) informar sobre o resultado de uma revisão do risco conhecido de eventos tromboembólicos e dos benefícios associados aos medicamentos que contêm acetato de ciproterona 2 mg e etinilestradiol 0,035 mg. A avaliação foi realizada pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA, no seguimento de questões sobre o risco de tromboembolismo venoso e arterial (TEV e TEA) associado a esses medicamentos.

Resumo

As recomendações do PRAC incluem:

- Diane 35 está indicado no tratamento da acne moderada a grave androgênio-dependente (com ou sem seborreia) e/ou hirsutismo, em mulheres em idade fértil;
- Para o tratamento da acne, Diane 35 só deve ser utilizado após o insucesso do tratamento tópico ou de antibióticos sistémicos;
- Uma vez que Diane 35 também atua como contraceptivo hormonal, não deve ser utilizado em combinação com outros contraceptivos hormonais;
- Para aumentar a sensibilização para o risco de tromboembolismo e para os fatores de risco associados, em relação à utilização de Diane 35 (p. ex., o avançar da idade, o tabagismo, a imobilidade), as advertências e precauções relativas a este risco foram reforçadas.

Mais informações sobre a questão de segurança e sobre as recomendações

O PRAC avaliou todos os dados disponíveis sobre o risco de tromboembolismo, assim como os benefícios associados aos medicamentos que contêm acetato de ciproterona 2 mg e etinilestradiol 0,035 mg, incluindo dados de literatura publicada.

O PRAC conclui que o risco de TEV e de TEA está aumentado em utilizadoras de Diane 35. O risco de TEV é mais elevado durante o primeiro ano em que a mulher inicia Diane 35 ou quando se retoma ou após mudança de um contraceptivo hormonal para estes medicamentos, depois de um período de interrupção de pelo menos um mês.



Existe evidência de estudos epidemiológicos de que a incidência de TEV é 1,5 a 2 vezes superior em utilizadoras de Diane 35 do que em utilizadoras de contraceptivos orais combinados (COC) que contêm levonorgestrel e poderá ser semelhante ao risco associado aos COC que contêm desogestrel, gestodeno ou drospirenona.

É importante que os profissionais de saúde e as mulheres que utilizam Diane 35 estejam conscientes do risco de TEV de modo a prevenir complicações e resultados fatais e a facilitar um diagnóstico atempado e correto de TEV. Assim, serão distribuídos materiais educacionais para os prescritores e para os doentes.

Para mais informações, consultar as secções relevantes do RCM em anexo.

Contacto para notificação

Qualquer suspeita de reação adversa associada à utilização de Diane 35 deve ser notificada ao INFARMED, I.P. através do Formulário online do Portal RAM (preferencialmente) disponível na página eletrónica do INFARMED, I.P. em:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

ou para:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque de Saúde de Lisboa - Avenida do Brasil, 53
1749-004 Lisboa – Portugal

Telef: +351 21 798 71 40/41

Fax: +351 21 798 73 97

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

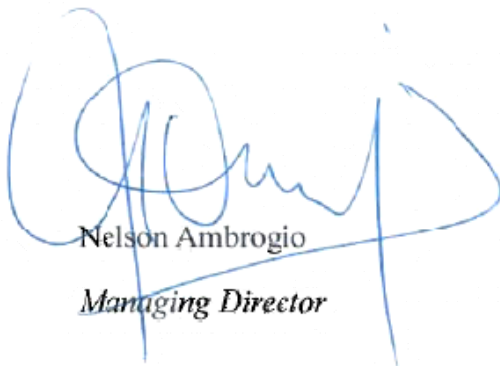


Também a Bayer Portugal, S.A. encoraja-o(a) a notificar qualquer suspeita de reação adversa incluindo possíveis eventos tromboembólicos ou cardíacos que possam estar associados à utilização de Diane 35 através dos contactos:

Telefone: +351 21 417 21 21

Fax: +351 21 416 43 90

Email: medical@bayer.com



Nelson Ambrogio
Managing Director



Isabel Fonseca Santos

Medical Director

Anexo

Secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo que foram revistas.

Anexo

Alterações propostas às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (RCM) e do Folheto Informativo (FI)

A. Resumo das Características do Medicamento

Texto proposto	
Secção 4.1	Indicações terapêuticas
<i>[As indicações atualmente aprovadas deverão ser apagadas e substituídas pelo seguinte texto]</i>	
Tratamento da acne moderada a grave relacionada com sensibilidade aos androgénios (com ou sem seborreia) e/ou hirsutismo, em mulheres em idade fértil. Para o tratamento da acne, Diane 35 só deve ser utilizado após o insucesso da terapêutica tópica ou dos tratamentos com antibióticos sistémicos. Uma vez que Diane 35 também é um contraceptivo hormonal, não deve ser utilizado em combinação com outros contraceptivos hormonais (ver secção 4.3).	
Secção 4.2	Posologia e modo de administração
<i>[O texto abaixo deverá ser inserido nesta secção]</i>	
[...]	
<u>Duração da utilização</u>	
O tempo até ao alívio dos sintomas é de, pelo menos, três meses. A necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada periodicamente pelo médico assistente. [...]	
Secção 4.3	Contraindicações
<i>[As seguintes contraindicações relacionadas deverão ser incluídas nesta secção]</i>	
[...]	
<ul style="list-style-type: none">• Utilização concomitante com outro contraceptivo hormonal (ver secção 4.1)• Trombose venosa atual ou anterior (trombose venosa profunda, embolia pulmonar)• Trombose arterial atual ou anterior (p. ex., enfarte do miocárdio) ou patologias prodrómicas (p. ex., angina de peito e ataque isquémico transitório).	



- Presença ou antecedentes de acidente vascular cerebral
- A presença de um ou múltiplos fatores de risco graves para trombose venosa ou arterial (ver secção 4.4), tais como:
 - diabetes mellitus com sintomas vasculares
 - hipertensão grave
 - dislipoproteinemia grave
- Predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial, tal como resistência à proteína C ativada (APC), deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiperhomocisteinemia e anticorpos antifosfolipídicos (anticorpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico)

[...]

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[O texto abaixo deverá ser inserido nesta secção]

Diane 35 é composto pelo progestagénio acetato de ciproterona e o estrogénio etinilestradiol e é administrado durante 21 dias de um ciclo mensal. Possui uma composição similar à de um contraceptivo oral combinado (COC).

Duração da utilização

O tempo até ao alívio dos sintomas é de, pelo menos, três meses. A necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada periodicamente pelo médico assistente (ver secção 4.2).

[...]

Se algum dos fatores de risco/patologias abaixo mencionados estiver presente, os benefícios da utilização de Diane 35 devem ser ponderados contra os possíveis riscos para cada mulher individualmente e discutidos com a mulher antes de decidir iniciar a utilização de Diane 35. Em caso de agravamento, exacerbação ou primeiro aparecimento de alguma destas patologias ou fatores de risco, a mulher deve contactar o seu médico. O médico deve então decidir se a utilização de Diane 35 deve ser descontinuada.

[...]

Perturbações circulatorias

- A utilização de Diane 35 comporta um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) comparativamente com a não utilização. O risco de TEV é mais elevado durante o primeiro ano em que uma mulher inicia a toma de Diane 35 ou ao reiniciar ou mudar após um intervalo sem pílula de, pelo menos, um mês. O tromboembolismo venoso pode ser fatal em 1-2% dos casos.
- Estudos epidemiológicos demonstraram que a incidência de TEV é 1,5 a 2 vezes maior em utilizadoras de Diane 35 do que em utilizadoras de contraceptivos orais combinados (COCs) contendo levonorgestrel e poderá ser similar ao risco com COCs contendo desogestrel/gestodeno/drospirenona.
- É provável que o grupo de utilizadoras de Diane 35 inclua doentes que poderão apresentar inerentemente um risco cardiovascular acrescido, tal como o risco associado a síndrome do ovário poliquístico.
- Estudos epidemiológicos também associaram a utilização de contraceptivos hormonais com um risco aumentado para tromboembolismo arterial (enfarte do miocárdio, acidente isquémico transitório).



- Em utilizadoras de contraceptivos hormonais, muito raramente foi notificada trombose ocorrida noutros vasos sanguíneos, p. ex., veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou da retina.
- Os sintomas de trombose venosa ou arterial ou de um acidente vascular cerebral podem incluir: dor e/ou edema involuntário unilateral na perna; dor grave repentina no peito, quer irradie ou não para o braço esquerdo; falta de ar súbita; início súbito de tosse; qualquer cefaleia involuntária, grave e prolongada; perda súbita parcial ou completa da visão; diplopia; dificuldade da fala ou afasia; vertigens; colapso com ou sem convulsão focal; fraqueza ou entorpecimento muito acentuado que afeta subitamente um lado ou uma parte do corpo; perturbações motoras; abdómen 'agudo'.
- O risco de acontecimentos tromboembólicos venosos aumenta com:
 - avançar da idade;
 - tabagismo (com tabagismo acentuado e o avançar da idade, o risco aumenta ainda mais, especialmente em mulheres com mais de 35 anos de idade. Mulheres com mais de 35 anos de idade devem ser vivamente aconselhadas a não fumar se pretenderem utilizar Diane 35);
 - antecedentes familiares positivos (ou seja, tromboembolismo venoso num irmão ou pais relativamente jovens). Caso se suspeite de predisposição hereditária, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre a utilização de qualquer contraceptivo hormonal;
 - imobilização prolongada, grande cirurgia, qualquer cirurgia às pernas ou traumatismo importante. Nestas situações, é aconselhável descontinuar a utilização (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos com uma antecedência de quatro semanas) e não retomar até duas semanas após a recuperação da mobilidade total. O tratamento antitrombótico deve ser considerado se a utilização de Diane 35 não tiver sido descontinuada antecipadamente;
 - obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m²).
- O risco de complicações tromboembólicas arteriais ou de um acidente vascular cerebral aumenta com:
 - avançar da idade;
 - tabagismo (com tabagismo acentuado e o avançar da idade, o risco aumenta ainda mais, especialmente em mulheres com mais de 35 anos de idade. Mulheres com mais de 35 anos de idade devem ser vivamente aconselhadas a não fumar se pretenderem utilizar Diane 35);
 - dislipoproteinemia;
 - obesidade (índice de massa corporal superior a 30 kg/m²);
 - hipertensão;
 - enxaqueca;
 - doença valvular cardíaca;
 - fibrilhação auricular;
 - antecedentes familiares positivos (tromboembolismo arterial num irmão ou pais relativamente jovens). Caso se suspeite de predisposição hereditária, a mulher deverá ser encaminhada para um especialista para aconselhamento antes de decidir sobre a utilização de qualquer contraceptivo hormonal.
- Outras situações clínicas que têm sido associadas a acontecimentos circulatórios adversos incluem diabetes mellitus, lúpus eritematoso sistémico, síndrome hemolítica urémica, doença inflamatória crónica do intestino (p. ex., doença de Crohn ou colite ulcerosa) e anemia falciforme.
- O risco aumentado de tromboembolismo no puerpério deve ser considerado (para informação sobre gravidez e aleitamento, ver secção 4.6).
- Um aumento da frequência ou da gravidade de enxaquecas durante a utilização de Diane 35 (que pode ser prodromático dum acontecimento vascular cerebral) pode ser uma razão para a descontinuação imediata de Diane 35.

As mulheres que utilizam Diane 35 devem ser especificamente informadas para contactarem o seu médico em caso de possíveis sintomas de trombose. Em caso de suspeita ou confirmação de trombose, a utilização de Diane 35 deve ser descontinuada. Uma contraceção adequada deverá ser iniciada devido à teratogenicidade da terapêutica anticoagulante (cumarinas).



Secção 4.8 - Efeitos indesejáveis

[O texto abaixo deverá ser inserido nesta secção]

[...]

- Existe um risco acrescido de tromboembolismo para todas as mulheres que utilizam Diane 35 (ver secção 4.4).

[A incluir o seguinte na tabela de reações adversas]

- Vasculopatias Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Tromboembolismo

[A incluir o seguinte abaixo na tabela de reações adversas]

Os seguintes acontecimentos adversos graves foram notificados em mulheres que utilizam Diane 35, os quais são discutidos na secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização:

- Perturbações tromboembólicas venosas
- Perturbações tromboembólicas arteriais

[...]

B. Folheto Informativo

Texto proposto
<p>1. O que é Diane 35 e para que é utilizado</p> <p><i>[Esta secção deverá ser lida da seguinte forma]</i></p> <p>Diane 35 é utilizado para tratar doenças de pele, tais como acne, pele muito oleosa e crescimento excessivo de pelos em mulheres em idade fértil. Devido às suas propriedades contraceptivas, só lhe deve ser prescrito se o seu médico considerar que o tratamento com um contraceptivo hormonal é apropriado.</p> <p>Só deve tomar Diane 35 se a sua doença de pele não tiver melhorado após a utilização de outros tratamentos antiacne, incluindo tratamentos tópicos e antibióticos.</p>
<p>2. O que precisa de saber antes de utilizar Diane 35</p> <p><i>[O texto abaixo deverá ser inserido nas secções relevantes]</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p>Não tome Diane 35</p> <p>Se alguma destas situações se aplicar a si, informe o seu médico antes de começar a utilizar Diane 35. O seu médico poderá então aconselhá-la a utilizar um tratamento diferente:</p> <ul style="list-style-type: none">• se está a utilizar outro contracetivo hormonal• se tem (ou tiver tido) um coágulo sanguíneo na perna (trombose), pulmão (embolia pulmonar) ou noutra parte do corpo• se tem (ou tiver tido) uma doença que possa ser um indicador de um futuro ataque cardíaco (p. ex., angina de peito, que provoca dor forte no peito) ou 'mini trombose' (acidente isquémico transitório)• se tem (ou tiver tido) um ataque cardíaco ou trombose• se tem uma situação que poderá aumentar o risco de um coágulo sanguíneo nas artérias. Isto aplica-se às seguintes situações:<ul style="list-style-type: none">○ diabetes que afeta os vasos sanguíneos○ tensão arterial muito elevada○ um nível muito elevado de gordura no sangue (colesterol ou triglicéridos)• se tem problemas de coagulação sanguínea (p. ex., deficiência de proteína C)• se tem (ou tiver tido) uma enxaqueca, com perturbações visuais <p><...></p> <p>Advertências e precauções</p> <p><i>[O texto abaixo deverá ser inserido nesta secção]</i></p> <p>Quando deve contactar o seu médico</p>



[...]

Pare de tomar os comprimidos e contacte o seu médico imediatamente se observar possíveis sinais de um coágulo sanguíneo. Os sintomas estão descritos na secção 2 'Coágulos sanguíneos (trombose)'.

[...]

Diane 35 também atua como contraceptivo oral. Você e o seu médico terão de considerar tudo o que normalmente se aplica à utilização segura de contraceptivos hormonais orais.

Coágulos sanguíneos (trombose)

Tomar Diane 35 poderá aumentar ligeiramente o risco de ter um coágulo sanguíneo (denominado trombose). As possibilidades de ter um coágulo sanguíneo estão apenas ligeiramente aumentadas por tomar Diane 35 comparativamente com mulheres que não tomam Diane 35 ou qualquer pílula contraceptiva. Nem sempre a recuperação é total e em 1-2% dos casos pode ser fatal.

Coágulos sanguíneos numa veia

Um coágulo sanguíneo numa veia (conhecido como 'trombose venosa') pode bloquear a veia. Isto pode acontecer em veias da perna, do pulmão (embolia pulmonar) ou em qualquer outro órgão.

A utilização de uma pílula combinada aumenta o risco de uma mulher desenvolver tais coágulos comparativamente com uma mulher que não tome qualquer pílula combinada. O risco de desenvolver um coágulo sanguíneo numa veia é mais elevado durante o primeiro ano em que uma mulher toma a pílula. O risco não é tão grande como o risco de desenvolver um coágulo sanguíneo durante a gravidez.

O risco de coágulos sanguíneos numa veia em utilizadoras de uma pílula combinada aumenta ainda:

- com o avançar da idade;
- **se fumar.**
Se utilizar um contraceptivo hormonal como Diane 35, é fortemente aconselhada a deixar de fumar, especialmente se tiver mais de 35 anos de idade;
- se algum dos seus familiares próximos tiver tido um coágulo sanguíneo na perna, pulmão ou noutro órgão em idade jovem;
- se tiver excesso de peso;
- se tiver de se submeter a uma cirurgia, ou se estiver acamada durante muito tempo devido a uma lesão ou doença, ou se tiver a perna engessada.

Se isto se aplica a si, é importante que informe o seu médico que está a utilizar Diane 35, uma vez que o tratamento poderá ter de ser interrompido. O seu médico poderá dizer-lhe para parar de utilizar Diane 35 várias semanas antes da cirurgia ou enquanto estiver com mobilidade reduzida. O seu médico também lhe dirá quando pode voltar a utilizar Diane 35 após estar restabelecida.

Coágulos sanguíneos numa artéria

Um coágulo sanguíneo numa artéria pode causar problemas graves. Por exemplo, um coágulo sanguíneo numa artéria do coração poderá provocar um ataque cardíaco, no cérebro pode provocar uma trombose.

A utilização de uma pílula combinada tem sido relacionada com um risco aumentado de coágulos nas artérias. Este risco aumenta ainda:

- com o avançar da idade;
- **se fumar.**
Se utilizar um contraceptivo hormonal como Diane 35, é fortemente aconselhada a deixar de fumar, especialmente se tiver mais de 35 anos de idade;



- se tiver excesso de peso;
- se tiver tensão arterial elevada;
- se um familiar próximo tiver tido um ataque cardíaco ou trombose em idade jovem;
- se tiver um nível muito elevado de gordura no sangue (colesterol ou triglicéridos);
- se tiver enxaquecas;
- se tiver um problema com o coração (perturbação nas válvulas, distúrbios do ritmo).

Sintomas de coágulos sanguíneos

Pare de tomar os comprimidos e consulte o seu médico imediatamente se observar possíveis sinais de um coágulo sanguíneo, tais como:

- uma tosse invulgar repentina;
- dor forte no peito que poderá alcançar o braço esquerdo;
- falta de ar;
- qualquer dor de cabeça pouco habitual, grave ou de longa duração ou agravamento de enxaqueca;
- perda parcial ou completa da visão ou visão dupla;
- dificuldade ou deficiência da fala;
- alterações repentinas da audição, do olfato ou do paladar;
- tonturas ou desmaio;
- fraqueza ou entorpecimento de qualquer parte do corpo;
- dor forte no abdómen;
- dor forte ou inchaço numa das pernas.

Após um coágulo sanguíneo, a recuperação nem sempre é total. Poderão ocorrer incapacidades permanentes graves raras ou o coágulo sanguíneo poderá ser mesmo fatal.

Diretamente a seguir ao parto, as mulheres apresentam um risco aumentado de coágulos sanguíneos, por isso, deverá consultar o seu médico sobre quando pode começar a tomar Diane 35 após o parto.

3. Como tomar Diane 35

[O texto abaixo deverá ser inserido nas secções relevantes]

[...]

Duração da utilização

O seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo necessita de continuar a tomar Diane 35.

4. Efeitos secundários possíveis

[Este texto deverá ser adicionado sob "Efeitos indesejáveis raros"]

Coágulo sanguíneo venoso.