

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Diane 35, 2 mg + 0,035 mg, comprimidos revestidos.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido de Diane 35 contém 2,0 mg de acetato de ciproterona e 0,035 mg de etinilestradiol.

Excipientes:

Cada comprimido contém:	Lactose mono-hidratada	31,12 mg
	Sacarose	19,37 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

Comprimido de cor bege, biconvexo, redondo e com 5 mm de diâmetro.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

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).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Diane 35 deve ser tomado regularmente de modo a obter a eficácia terapêutica e a requerida proteção contraceptiva. A contraceção hormonal previamente utilizada deve ser descontinuada. O regime posológico de Diane 35 é similar ao regime posológico da maioria dos contraceptivos orais combinados, pelo que devem ser consideradas as mesmas regras de administração. Os contraceptivos orais combinados, quando tomados corretamente, apresentam uma razão de falência de aproximadamente 1% por ano. A administração irregular de Diane 35 pode levar a hemorragias intermenstruais e pode prejudicar o efeito terapêutico e contraceptivo.

#### 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.

#### Modo de Administração

Os comprimidos devem ser tomados todos os dias à mesma hora, se necessário com um pouco de líquido, pela ordem indicada no blister. Diariamente deve tomar um comprimido durante 21 dias consecutivos. O blister seguinte deverá ser iniciado após um intervalo de 7 dias sem toma de comprimidos, durante o qual ocorre habitualmente uma hemorragia de privação normalmente 2 a 3 dias após o último comprimido e poderá não terminar antes do início do novo blister.

#### Como iniciar Diane 35

- Sem utilização prévia de um contraceptivo hormonal (no mês anterior)

A toma dos comprimidos deverá iniciar-se no 1º dia do ciclo menstrual da mulher (isto é, no primeiro dia da hemorragia). É possível iniciar nos dias 2-5, mas durante o primeiro ciclo recomenda-se a utilização de um método de barreira adicional para os primeiros 7 dias de toma de comprimidos.

- Mudança de um contraceptivo hormonal combinado (contracetivo oral combinado (COC), anel vaginal ou sistema transdérmico)

A mulher deverá começar a tomar Diane 35 preferencialmente no dia seguinte à toma do último comprimido ativo (o último comprimido que contém as substâncias ativas) do seu COC, mas no máximo no dia após o intervalo habitual sem comprimidos ou após o intervalo com comprimidos placebo do seu COC. No caso de ter sido utilizado um anel vaginal ou sistema transdérmico, a mulher deverá começar a utilizar Diane 35 preferencialmente no dia da remoção, mas no máximo quando a aplicação seguinte deveria ter sido aplicada.

- Mudança de um contraceptivo só com progestagénio (mini-pílula, injeção, implante) ou de um sistema intrauterino com progestagénio (SIU)

A mulher pode mudar em qualquer dia de uma mini-pílula (ou no dia da remoção de um implante ou SIU ou, ainda, no caso dum injetável, quando deveria ser administrada a próxima injeção), mas recomenda-se em todos estes casos a utilização de um método contraceptivo de barreira adicional durante os primeiros 7 dias de toma de comprimidos.

- A seguir a um aborto ocorrido no primeiro trimestre

A mulher pode começar imediatamente a toma. Se assim for, não necessita tomar medidas contraceptivas adicionais.

- A seguir ao parto ou a um aborto ocorrido no segundo trimestre  
Para mulheres a amamentar, ver secção 4.6.

As mulheres deverão ser aconselhadas a iniciar a toma entre o 21º e o 28º dia após o parto ou um aborto ocorrido no segundo trimestre de gravidez. Quando iniciada mais tarde, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar um método adicional de barreira durante os primeiros 7 dias de toma de comprimidos. No entanto, se já tiver ocorrido uma relação sexual, deverá excluir-se a hipótese de gravidez antes de iniciar a utilização de Diane 35 ou então a mulher deverá esperar pelo seu primeiro período menstrual.

#### O que fazer quando houver esquecimento dos comprimidos

Se o atraso na toma de qualquer comprimido for inferior a 12 horas não há redução da proteção contraceptiva. A mulher deverá tomar o comprimido logo que se lembre e deverão ser tomados os restantes comprimidos à hora habitual.

Se o atraso na toma de qualquer comprimido for superior a 12 horas, a proteção contraceptiva poderá estar reduzida. Duas regras básicas deverão ser respeitadas quanto ao esquecimento dos comprimidos:

1. a ingestão dos comprimidos não deverá ser descontinuada por um período superior a 7 dias
2. para que haja um bloqueio adequado do eixo hipotálamo-hipófise-ovário é necessário que a toma dos comprimidos seja contínua durante 7 dias.

Assim, podem fazer-se as seguintes recomendações na prática diária:

- 1.<sup>a</sup> Semana

A utilizadora deverá tomar o último comprimido esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os restantes comprimidos serão tomados à hora habitual. Adicionalmente, deverá ser utilizado um método de barreira como, por exemplo, o preservativo durante os 7 dias seguintes. Se tiver ocorrido uma relação sexual nos 7 dias anteriores, deverá considerar-se a possibilidade de uma gravidez. Quanto maior for o n.º de comprimidos esquecidos e quanto mais próximo se estiver do intervalo normal sem toma de comprimidos, maior é o risco de uma gravidez.

- 2.<sup>a</sup> Semana

A utilizadora deverá tomar o último comprimido esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os restantes comprimidos serão tomados à hora habitual. Se a toma dos comprimidos foi correta nos 7 dias anteriores ao esquecimento, não haverá necessidade de precauções contraceptivas adicionais. No entanto, se não for esse o caso, ou se ela se esqueceu de mais do que 1 comprimido, a mulher deverá ser aconselhada a utilizar precauções adicionais durante 7 dias.

- 3.<sup>a</sup> Semana

O risco de redução de eficácia contraceptiva é iminente devido à proximidade com o intervalo dos 7 dias em que não há toma de comprimidos. No entanto, um ajustamento do esquema posológico pode prevenir a diminuição da proteção contraceptiva. Cumprindo uma das duas seguintes opções, não há necessidade de utilizar precauções contraceptivas adicionais se houve uma toma correta nos últimos 7 dias antes do esquecimento. Se não for esse o caso, a mulher deverá ser aconselhada a seguir a primeira destas duas opções e utilizar também precauções suplementares nos próximos 7 dias.

1. A utilizadora deverá tomar o último comprimido esquecido logo que se lembre, mesmo que isso signifique tomar dois comprimidos ao mesmo tempo. Os restantes comprimidos serão tomados à hora habitual. A embalagem seguinte deverá ser iniciada logo que a atual termine, isto é, sem intervalo entre as duas. É pouco provável que a mulher tenha uma

hemorragia de privação até ao fim da segunda embalagem, mas poderá surgir spotting ou hemorragia de disrupção nos dias de toma dos comprimidos.

2. A mulher poderá também ser aconselhada a descontinuar a toma dos comprimidos da embalagem atual. Ela deverá então fazer um intervalo sem toma de comprimidos até 7 dias, incluindo os dias de esquecimento dos comprimidos, e posteriormente continuar com a embalagem seguinte.

Se a mulher tiver esquecido alguns comprimidos e não ocorrer nenhuma hemorragia de privação no primeiro intervalo habitual sem toma de comprimidos, deverá ser considerada a possibilidade de gravidez.

O que fazer em caso de perturbações gastrointestinais

No caso de perturbações gastrointestinais graves, a absorção pode não ser completa e medidas contraceptivas adicionais devem ser utilizadas.

Se ocorrerem vômitos nas 3 a 4 horas após a toma dos comprimidos, aplica-se o aconselhamento sobre o esquecimento de comprimidos citado na secção 4.2. Se a mulher não quiser alterar o seu esquema posológico habitual, deverá tomar o(s) comprimido(s) adicional(is) de outra embalagem.

Duração do tratamento

A duração do tratamento depende da gravidade dos sintomas de androgenização e da resposta ao tratamento. Em geral, o tratamento deverá prolongar-se por muitos meses. A acne e a seborreia geralmente respondem antes do hirsutismo ou alopecia.

Depois do desaparecimento dos sintomas, recomenda-se a toma de Diane 35, pelo menos, durante 3 a 4 ciclos. Se ocorrerem recorrências, semanas ou meses após a descontinuação da toma, pode retomar-se o tratamento com Diane 35. Neste caso, um reinício precoce de Diane 35 deverá ser considerado.

#### 4.3 Contraindicações

Medicamentos contendo combinações de estrogénio/progestagénio não deverão ser utilizados na presença de qualquer das situações abaixo indicadas. Se uma destas situações surgir pela primeira vez durante a sua utilização, esta deverá ser imediatamente interrompida.

- 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 condições prodrómicas (p. ex., angina de peito e ataque isquémico transitório).
- Presença ou antecedentes de acidente vascular cerebral.
- Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
- 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).
- Pancreatite ou antecedentes associados com hipertrigliceridemia grave.
- Presença ou antecedentes de doença hepática grave desde que os valores da função hepática não tenham regressado ao normal.
- Presença ou antecedentes de tumores do fígado (benignos ou malignos).
- Conhecimento ou suspeita de malignidades influenciadas por esteroides sexuais (por ex. dos órgãos genitais ou da mama).
- Hemorragia vaginal não diagnosticada.
- Conhecimento ou suspeita de gravidez.
- Aleitamento.
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer dos excipientes.

Diane 35 não se destina à utilização em homens.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A experiência clínica e epidemiológica com combinações estrogénio-progestagénio como o Diane 35 é predominantemente baseada em contraceptivos orais combinados (COC). Deste modo, as advertências seguintes relacionadas com a utilização de COC também se aplicam a Diane 35.

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).

##### Advertências

Se algum dos fatores de riscoopatologias 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 circulatórias

- A utilização de Diane 35 comporta um risco aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) comparativamente com a não utilização. O risco excessivo 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/m<sup>2</sup>).

- 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/m<sup>2</sup>);

- 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).

## Tumores

O fator de risco mais importante para o cancro no colo do útero é a infeção persistente por papiloma vírus humano (HPV). Alguns estudos epidemiológicos têm indicado que a utilização prolongada de COCs poderá contribuir adicionalmente para este risco aumentado, mas continua a ser controverso o facto desta extensão poder ser atribuída à interferência de outros efeitos, como por exemplo, rastreio do colo do útero e comportamento sexual, incluindo a utilização de contraceptivos de barreira.

Uma meta-análise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que existe um ligeiro risco relativo aumentado ( $RR=1,24$ ) de diagnóstico de cancro da mama em mulheres utilizadoras atuais de COCs. Este risco adicional desaparece gradualmente no decurso de 10 anos depois da suspensão da utilização de COC. Uma vez que o cancro da mama é raro em mulheres com menos de 40 anos de idade, o número de diagnósticos adicionais de cancro da mama nas utilizadoras atuais ou recentes de COC é pequeno comparativamente ao risco global de cancro da mama. Estes estudos não mostram uma relação causal. O padrão observado de risco aumentado poderá estar relacionado com um diagnóstico mais precoce de cancro da mama em utilizadoras de COCs, com os efeitos biológicos dos COCs ou com ambos. Os cancros da mama nas mulheres utilizadoras de COCs tendem a ser menos avançados clinicamente quando comparados com os cancros diagnosticados nas não utilizadoras.

Em casos raros, foram referidos tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos em utilizadoras de COCs. Em casos isolados, estes tumores têm ocasionado hemorragias intra-abdominais com risco de vida. Dever-se-á considerar a hipótese de um tumor hepático no diagnóstico diferencial quando ocorrerem dor abdominal aguda, hepatomegália ou sinais de hemorragia intra-abdominal em mulheres que estejam a tomar COCs.

## Outras situações

A depressão e o humor depressivo são efeitos indesejáveis bem conhecidos da utilização de contraceptivos hormonais (ver secção 4.8). A depressão pode ser grave e é um fator de risco conhecido para o comportamento suicida e suicídio. Após o início do tratamento com contraceptivos hormonais as mulheres devem ser aconselhadas a contactar imediatamente o seu médico no caso de alterações do humor e sintomas depressivos.

Mulheres com hipertrigliceridemia ou com antecedentes familiares podem ter um risco aumentado de pancreatite quando utilizam COCs.

Embora tenham sido reportados aumentos ligeiros de pressão arterial em muitas mulheres a tomar COCs ou Diane 35, aumentos clinicamente importantes são raros. No entanto, se ocorrer hipertensão significativa sustentada clinicamente durante a utilização de um COC, então será prudente o médico suspender a utilização do COC e tratar a hipertensão. Quando considerado apropriado, a utilização do COC poderá ser retomada desde que se atinjam os valores normais da pressão arterial com uma terapêutica antihipertensiva.

Foi observada a ocorrência ou agravamento das seguintes situações durante a utilização de COC e durante a gravidez, mas a evidência de uma associação com a utilização de COC é inconclusiva: icterícia e/ou prurido relacionados com colestase; litíase biliar; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico urémico; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada com otosclerose.

Em mulheres com angioedema hereditário, estrogénios exógenos podem induzir ou exacerbar sintomas de angioedema.

As perturbações agudas ou crónicas da função hepática podem requerer a descontinuação da utilização de COC até que os marcadores da função hepática voltem ao normal. A recorrência de icterícia colestática que ocorreu primeiro durante uma gravidez ou uma utilização prévia de esteroides sexuais é um indicativo para a descontinuação de COCs.

Embora os COCs possam ter um efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glucose, não existe evidência para a necessidade de alterar o regime terapêutico em diabéticas que utilizem COCs de baixa dosagem (contendo <0,05 mg etinilestradiol). No entanto, mulheres diabéticas deverão ser cuidadosamente vigiadas enquanto tomam COCs.

A doença de Crohn e a colite ulcerosa têm sido associadas à utilização de COC.

Ocasionalmente poderá surgir cloasma, especialmente em mulheres com antecedentes de cloasma grávidico. Mulheres com tendência para cloasma deverão evitar a exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto tomam COCs.

Em mulheres com hirsutismo, se os sintomas se desenvolveram recentemente ou aumentaram substancialmente, as causas (tumor androgénico-produtor, insuficiência de enzimas suprarrenais) devem ser clarificadas por diagnóstico diferenciado.

#### Exame/consulta médica

Deverá ser realizada uma completa história clínica e um exame físico antes de se iniciar ou reinstituir Diane 35, com base nas contraindicações (secção 4.3) e advertências (secção 4.4), os quais deverão ser repetidos periodicamente. A avaliação médica periódica também é importante dado que as contraindicações (por ex. um acidente isquémico transitório) ou fatores de risco (por ex. um antecedente familiar de trombose venosa ou arterial) podem surgir pela primeira vez durante a utilização de Diane 35. A frequência e natureza destas avaliações deverão ser baseadas em diretrizes de prática estabelecidas e devem ser adaptadas

a cada mulher, mas deverão incluir geralmente referências especiais à pressão arterial, mamas, órgãos abdominais e pélvicos, incluindo a citologia cervical.

As mulheres deverão ser informadas que medicamentos como Diane 35 não protegem contra as infeções por VIH (SIDA) ou outras doenças sexualmente transmissíveis.

#### Eficácia reduzida

A eficácia contraceptiva de Diane 35 pode estar reduzida com, por ex., o esquecimento de comprimidos (secção 4.2), perturbações gastrointestinais (secção 4.2) ou medicação concomitante (secção 4.5).

#### Redução do controlo do ciclo

Com combinações estrogénio-progestagénio, podem ocorrer hemorragias irregulares (spotting ou hemorragia de disrupção), particularmente nos primeiros meses de utilização. Portanto, a avaliação de qualquer hemorragia irregular só terá significado após um intervalo de adaptação de cerca de três ciclos.

Se persistirem irregularidades menstruais ou ocorrerem após ciclos anteriores regulares, então deverão considerar-se causas não hormonais e serem tomadas medidas de diagnóstico adequadas de forma a excluir malignidade ou gravidez. Estas poderão incluir curetagem.

Em algumas mulheres, a hemorragia de privação poderá não ocorrer durante o intervalo sem toma de comprimidos. Se o COC tiver sido tomado de acordo com as orientações da secção 4.2, é pouco provável que a mulher esteja grávida. No entanto, se o COC não tiver sido tomado de acordo com estas orientações antes da primeira falta de hemorragia de privação ou se ocorrerem duas faltas de hemorragia de privação, dever-se-á despistar uma gravidez, antes de continuar com a utilização de COC.

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

##### Interações

Interações medicamentosas entre combinações estrogénio-progestagénio como o Diane 35 e outros medicamentos podem originar uma hemorragia de disrupção e/ou falha contraceptiva. As seguintes interações têm sido reportadas na literatura.

**Metabolismo hepático:** Podem ocorrer interações com substâncias que induzem as enzimas microsossomais o que pode resultar numa depuração aumentada de hormonas sexuais (por ex. fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, e possivelmente também

oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseoflúvina e produtos contendo Erva de São João ou hipericão).

Também a protease VIH (por ex. ritonavir) e inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (por ex. nevirapina), e combinações dos dois, têm sido reportados como afetando potencialmente o metabolismo hepático.

Interferência com a circulação enterohepática: Alguns relatórios clínicos sugerem que a circulação enterohepática dos estrogénios pode diminuir quando certos agentes antibióticos são utilizados, o que pode reduzir as concentrações de etinilestradiol (por ex. penicilinas, tetraciclina).

As mulheres em tratamento com qualquer uma destas substâncias devem utilizar temporariamente um método de barreira em adição ao Diane 35 ou escolher outro método de contraceção. Com substâncias indutoras das enzimas microssomais, o método de barreira deve ser utilizado durante o tratamento com o medicamento concomitante e nos 28 dias seguintes à sua descontinuação. As mulheres em tratamento com antibióticos (exceto rifampicina e griseoflúvina) devem utilizar o método barreira nos 7 dias seguintes à descontinuação do tratamento. Se o período de utilização do método barreira ultrapassar o fim dos comprimidos no blister de Diane 35, o blister seguinte deve ser iniciado sem o habitual intervalo sem comprimidos.

As combinações estrogénio-progestagénicas, como o Diane 35, podem afetar o metabolismo de outras substâncias. Deste modo, as concentrações no plasma e nos tecidos podem tanto ser aumentadas (por ex. ciclosporina) como diminuídas (por ex. lamotrigina).

Nota: A informação sobre prescrição de medicação concomitante deve ser avaliada para identificar possíveis interações.

#### Análises laboratoriais

A utilização de medicamentos como Diane 35 pode influenciar os resultados de certos testes laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos do fígado, tireoide, função suprarrenal e renal, níveis plasmáticos das proteínas (de transporte), como por ex. globulinas de ligação aos corticosteroides, frações lipídicas/lipoproteicas, parâmetros de metabolismo dos hidratos de carbono e parâmetros de coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente mantêm-se dentro dos valores laboratoriais normais.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A administração de Diane 35 está contraindicada durante a gravidez. Se, durante a medicação com Diane 35, ocorrer uma gravidez deve interromper-se imediatamente a sua toma (ver secção 5.3).

A administração de Diane 35 está igualmente contraindicada durante o aleitamento. O acetato de ciproterona passa para o leite materno. Aproximadamente 0,2% da dosagem materna chegam ao lactente através do leite, correspondendo a uma dosagem de cerca de 1 mg/kg. Durante o aleitamento, pode ser transferido 0,02% da dosagem diária materna de etinilestradiol para o lactente através do leite.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais graves associados à utilização de COCs estão listados na secção 4.4.

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

Outros efeitos indesejáveis que foram reportados em utilizadoras de Diane 35, mas para os quais a associação não foi confirmada ou refutada são:

Classes de sistemas de órgãos	Efeitos indesejáveis frequentes ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )	Efeitos indesejáveis pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ e $< 1/100$ )	Efeitos indesejáveis raros ( $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$ )	Desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Afeções oculares			Intolerância às lentes de contacto	
Vasculopatias			Tromboembolismo	Aumento da tensão arterial
Doenças gastrointestinais	Náuseas, dor abdominal	Vómitos, diarreia		
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade	
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso		Diminuição do peso	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Retenção de líquidos		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Enxaqueca		
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão de humor, alteração de humor	Diminuição da libido	Aumento da libido	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Dor na mama, tensão mamária	Hipertrofia da mama	Corrimento vaginal, corrimento mamário	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Rash, urticária	Eritema nodoso, eritema multiforme	

\* Estão listados os termos MedDRA (versão 7.0) mais apropriados para descrever uma determinada reação adversa. Os sinónimos ou situações relacionadas não estão listados, mas devem também ser tomados em consideração.

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.

Em mulheres com angioedema hereditário, estrogénios exógenos podem induzir ou exacerbar sintomas de angioedema.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não foram reportados efeitos nocivos graves de sobredosagem. Os sintomas que podem ocorrer neste caso são: náuseas, vómitos e, em mulheres jovens, hemorragias vaginais ligeiras. Não existem antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:

13.4.2.2 Medicamentos usados em afeções cutâneas. Medicamentos para tratamento da acne e da rosácea. Acne. De ação sistémica;

8.5.1.2 Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Hormonas sexuais. Estrogénios e progestagénios. Anticoncecionais.

Classificação ATC: G03HB01

A unidade pilosebácea – que consiste na glândula sebácea e o folículo piloso – é um componente da pele sensível ao androgénio. A acne, a seborreia, o hirsutismo e a alopecia androgénica são situações clínicas resultantes de anomalias deste órgão-alvo que podem ser causadas por sensibilidade aumentada ou níveis plasmáticos elevados de androgénio. Ambas as substâncias contidas em Diane 35 influenciam beneficemente o estado hiperandrogénico: o acetato de ciproterona é um antagonista competitivo de recetor androgénico, tem efeitos inibitórios na síntese do androgénio nas células-alvo e produz uma diminuição da concentração sanguínea de androgénio por um efeito antagonotrófico. Este efeito antagonotrófico é amplificado pelo etinilestradiol que também regula a síntese da

Globulina de Ligação às Hormonas Sexuais (SHBG) no plasma. Deste modo, reduz o androgénio livre biologicamente disponível na circulação. O tratamento com Diane 35 leva – normalmente após 3 ou 4 meses de tratamento – ao desaparecimento de eflorescências acneicas existentes. A gordura excessiva da pele e do cabelo desaparece geralmente mais cedo. A perda de cabelo que geralmente acompanha a seborreia diminui igualmente. Em mulheres com formas moderadas de hirsutismo e, em particular, com um aumento ligeiro da pilosidade facial, os resultados não são normalmente aparentes antes de vários meses de utilização.

O efeito contraceptivo de Diane 35 é baseado na interação de diversos fatores, os mais importantes dos quais são a inibição da ovulação e as alterações da secreção cervical. Adicionalmente à proteção contra a gravidez, as combinações estrogénio-progestagénio, além das propriedades adversas (ver secções 4.4 e 4.8) têm algumas propriedades positivas: o ciclo é mais regular e a menstruação é geralmente menos dolorosa e a hemorragia menor. Esta última pode resultar numa diminuição da ocorrência de falta de ferro.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Acetato de ciproterona

#### Absorção

O acetato de ciproterona administrado oralmente é absorvido rápida e completamente. Concentrações séricas de pico de 15 ng/ml são atingidas cerca de 1,6 horas após uma única ingestão. A biodisponibilidade é cerca de 88%.

#### Distribuição

O acetato de ciproterona encontra-se quase exclusivamente ligado à albumina sérica. Apenas 3,5 - 4,0% das concentrações séricas totais de substância estão presentes como esteroide livre. O aumento da indução pelo etinilestradiol na SHBG não influencia a ligação do acetato de ciproterona à proteína sérica. O volume de distribuição aparente do acetato de ciproterona é de cerca de  $986 \pm 437$  l.

#### Metabolismo

O acetato de ciproterona (CPA) é quase completamente metabolizado. O metabolito principal no plasma foi identificado como  $15\beta$ -OH-CPA, o qual é formado via enzima CYP3A4 do citocromo P450. A taxa de depuração sérica é de cerca de 3,6 ml/min/kg.

#### Eliminação

Os níveis séricos de acetato de ciproterona decrescem em duas fases, as quais são caracterizadas por semividas de cerca de 0,8 horas e de cerca de 2,3 - 3,3 dias. O acetato de ciproterona é parcialmente eliminado na forma inalterada. Os seus metabolitos são eliminados numa razão urinária/biliar de cerca de 1:2. A semivida de eliminação de metabolito é de cerca de 1,8 dias.

#### Situações de estado estacionário

A farmacocinética do acetato de ciproterona não é influenciada pelos níveis de SHBG. Após ingestão diária, os níveis séricos de substância aumentam cerca de 2,5 vezes atingindo situações de estado estacionário durante a segunda metade de um ciclo de tratamento.

#### Etinilestradiol

### Absorção

O etinilestradiol administrado oralmente é rápida e completamente absorvido. Concentrações séricas de pico de cerca de 7,1 pg/ml são alcançadas às 1,6 horas. Durante a absorção e a primeira passagem pelo fígado, o etinilestradiol é extensivamente metabolizado, resultando numa biodisponibilidade média oral de cerca de 45% com uma grande variação interindividual de cerca de 20-65%.

### Distribuição

O etinilestradiol encontra-se fortemente, mas não especificamente, ligado à albumina sérica (aproximadamente 98%), e induz um aumento nas concentrações séricas de SHBG. Foi determinado um volume de distribuição aparente de cerca de 2,8 - 8,6 l/kg.

### Metabolismo

O etinilestradiol está sujeito a conjugação pré-sistémica na mucosa do intestino delgado e no fígado. O etinilestradiol é primeiro metabolizado por hidroxilação aromática, mas uma vasta variedade de metabolitos hidroxilados e metilados são formados, e estes estão presentes como metabolitos livres e como conjugados com glucoronidos e sulfato. A taxa de depuração foi determinada como sendo cerca de 2,3 - 7 ml/min/kg.

### Eliminação

Os níveis séricos de etinilestradiol decrescem em duas fases, caracterizadas por semividas de cerca de 1 hora e de cerca de 10 - 20 horas, respetivamente. Não há eliminação de substância inalterada, os metabolitos de etinilestradiol são eliminados numa razão urinária/biliar de 4:6. A semivida de eliminação de metabolito é de cerca de 1 dia.

### Situações de estado estacionário

Situações de estado estacionário são atingidas durante a segunda metade de um ciclo de tratamento quando os níveis séricos de substância são superiores a 60% quando comparados com uma dosagem única.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

### Etinilestradiol

O perfil de toxicidade do etinilestradiol é bem conhecido. Não há dados pré-clínicos relevantes para o prescritor que forneçam informação adicional de segurança além da já incluída noutras secções deste texto.

### Acetato de ciproterona

### Toxicidade sistémica

Os dados não-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida.

### Embriotoxicidade/Teratogenicidade

Investigações para averiguação da embriotoxicidade, utilizando a combinação das duas substâncias ativas, não evidenciaram efeitos indicativos de um efeito teratogénico geral decorrente do tratamento durante a organogénese, antes do desenvolvimento dos órgãos genitais externos. A administração de acetato de ciproterona durante a fase de diferenciação

hormonodependente dos órgãos genitais pode originar sinais de efeminização em fetos masculinos depois da administração de doses mais elevadas. Observações feitas em crianças recém-nascidas do sexo masculino que, no útero, estiveram expostas ao acetato de ciproterona não revelaram quaisquer sinais de efeminização. No entanto, a gravidez é uma contraindicação para a utilização de Diane 35.

#### Genotoxicidade e carcinogenicidade

Reconhecidos testes de primeira linha de genotoxicidade forneceram resultados negativos quando realizados com acetato de ciproterona. Contudo, outros testes revelaram que o acetato de ciproterona foi capaz de produzir aductos com o ADN (e um aumento da atividade reparadora do ADN) nas células de fígado de ratos e macacos e também em hepatócitos humanos isolados a fresco; os níveis de aductos de ADN em células de fígado de cão foram extremamente baixos.

Esta formação de aductos de ADN ocorreu com exposições sistêmicas semelhantes às que poderiam ocorrer nos regimes posológicos recomendados para o acetato de ciproterona. As consequências in vivo do tratamento com acetato de ciproterona foram o aumento da incidência de lesões hepáticas focais, possivelmente pré-neoplásicas, nas quais as enzimas celulares foram alteradas em ratos fêmea, e um aumento da frequência de mutação em ratos transgênicos portadores de um gene bacteriano alvo de mutações.

A experiência clínica e ensaios epidemiológicos bem conduzidos, até à data, não revelariam um aumento significativo de incidência de tumores hepáticos no homem. Igualmente, as investigações sobre a tumorigenicidade do acetato de ciproterona em roedores não revelaram qualquer indicação de um potencial tumorigénico específico.

Porém, há que ter em conta que os esteroides sexuais podem promover o crescimento de certos tecidos e tumores hormonodependentes.

No seu conjunto, os dados disponíveis não levantam qualquer objeção quanto à utilização de Diane 35 em humanos desde que utilizado de acordo com as orientações para a indicação apresentada e com a dosagem recomendada.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Povidona 25000

Estearato de magnésio

Sacarose

Povidona 700000

Macrogol 6000

Carbonato de cálcio

Talco

Glicerol 85%

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Cera de montanglicol

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

5 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos de Diane 35 estão acondicionados em embalagem blister de película de PVC (cloreto de polivinilo) e folha de alumínio (com revestimento para selagem a quente).

Cada blister contém 21 comprimidos revestidos.

Embalagens de 21 e 63 unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.

Rua da Quinta do Pinheiro, n.º 5

2794-003 Carnaxide

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8507020 - 21 comprimidos revestidos, 2 mg + 0,035 mg, blister de PVC/Alumínio

Nº de registo: 8507038 - (3 x 21) 63 comprimidos revestidos, 2 mg + 0,035 mg, blister de PVC/Alumínio

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de março de 1989

Data da última renovação: 11 setembro 2009

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2018