

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diane 35.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2,0 mg de acetato de ciproterona y 0,035 mg de etinilestradiol.

Para los excipientes véase el apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de enfermedades andrógeno-dependientes en mujeres, tales como acné, especialmente las formas pronunciadas y aquellas que van acompañadas de seborrea, o de inflamación o formación de nódulos (acné papulopustuloso, acné noduloquístico), alopecia androgénica y formas leves de hirsutismo. Anticoncepción en pacientes con las manifestaciones de androgenización arriba señaladas. Aunque Diane 35 también actúa como anticonceptivo oral, no deberá ser empleado en mujeres solamente con fines anticonceptivos, sino que su empleo debe reservarse para aquellas mujeres que requieran tratamiento de las enfermedades andrógeno-dependientes indicadas.

Se recomienda la suspensión del tratamiento 3 ó 4 ciclos después de la resolución completa de las enfermedades indicadas, no debiéndose continuar la administración de Diane 35 solamente con fines anticonceptivos.

Si la enfermedad o enfermedades andrógeno-dependientes recurren, pueden administrarse ciclos repetidos de Diane 35.

4.2 Posología y forma de administración

Diane 35 inhibe la ovulación y, por tanto, previene el embarazo. Por consiguiente, las pacientes que estén tomando Diane 35 no deben usar un anticonceptivo hormonal adicional, ya que la paciente estaría expuesta a una dosis excesiva de hormonas.

Diane 35 debe tomarse regularmente para alcanzar la eficacia terapéutica y, adicionalmente, la protección anticonceptiva requeridas. La pauta de administración de Diane 35 es similar a la pauta habitual de la mayoría de los anticonceptivos orales combinados. Por tanto, deben tenerse en cuenta las mismas normas de administración. La toma irregular de Diane 35 puede provocar hemorragias intermenstruales y podría deteriorar su eficacia terapéutica y anticonceptiva.

Cómo tomar Diane 35

Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase, cada día, aproximadamente a la misma hora, con algo de líquido si es necesario. Se tomará un comprimido diario durante 21 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará después de un intervalo de 7 días libre de toma de comprimidos, durante el cual suele producirse una hemorragia por deprivación. Habitualmente ésta comienza en los días 2-3 después de la toma del último comprimido, y puede no haber terminado antes de empezar el siguiente envase.

Cómo iniciar la toma de Diane 35

- Sin uso previo de anticonceptivos hormonales (en el mes anterior)

La toma de los comprimidos tiene que empezar en el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su hemorragia menstrual). También se puede empezar en los días 2 a 5 del ciclo, pero en ese caso se recomienda utilizar adicionalmente en el primer ciclo un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- Cambio a partir de otro anticonceptivo oral combinado (AOC)

La paciente debe empezar a tomar Diane 35 preferiblemente el día siguiente a la toma del último comprimido activo del AOC que estaba tomando previamente y, como muy tarde, en el día siguiente de haber finalizado el intervalo usual libre de toma de comprimidos o de toma de comprimidos de placebo de su AOC previo.

- Cambio a partir de un método sólo a base de progestágenos (minipíldora, inyección, implante), o de un sistema intrauterino liberador de progestágenos (SIU)

La paciente puede cambiar cualquier día de la toma de la minipíldora (si se trata de un implante o un SIU, el mismo día de su retirada; si se trata de un inyectable, cuando corresponda la siguiente inyección), pero en todos los casos se debe recomendar que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos.

- Tras un aborto en el primer trimestre

La paciente puede comenzar de inmediato. Cuando así lo haga, no necesita tomar medidas anticonceptivas adicionales.

- Tras un parto o un aborto en el segundo trimestre

Se debe aconsejar a la paciente que empiece el día 21 a 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se debe aconsejar a la paciente que utilice adicionalmente un método de barrera durante los 7 primeros días de toma de comprimidos. No obstante, si la mujer ya ha tenido relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso de Diane 35, o bien la mujer tiene que esperar para comenzar el tratamiento a su primer periodo menstrual.

Para mujeres en periodo de lactancia, véase el apartado 4.6.

Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Si la paciente se retrasa **menos de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La paciente debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe seguir tomando los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si se retrasa **más de 12 horas** en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días.
2. Se requiere tomar los comprimidos 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 paciente debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos 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 considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos haya olvidado y cuanto más cerca esté la paciente del intervalo usual libre de toma de comprimidos, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Semana 2**

La paciente debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la paciente haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si este no es el caso, o si ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la paciente que tome precauciones adicionales durante 7 días.

- **Semana 3**

El riesgo de reducción de la fiabilidad es inminente debido a la cercanía del intervalo libre de toma de comprimidos. No obstante, ajustando el esquema de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la paciente haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la paciente que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La paciente debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos a su hora habitual. El siguiente envase debe comenzarse tan pronto como termine el actual, es decir, sin interrupción alguna entre envases. Es improbable que la paciente presente hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentar manchado o hemorragia por disrupción en los días de toma de comprimidos.
2. También se puede aconsejar a la paciente que deje de tomar los comprimidos del envase actual. Entonces debe completar un intervalo libre de toma de comprimidos de hasta 7 días, incluidos los días en que olvidó comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la paciente olvida comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal libre de toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de trastornos gastrointestinales graves la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se deberán seguir los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos, tal como se exponen en el apartado "Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la paciente no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s adicionales necesarios de otro envase.

Cómo retrasar o adelantar periodos

Para retrasar un periodo, la paciente debe continuar con el siguiente envase de Diane 35 sin realizar el intervalo libre de toma de comprimidos. Puede mantener esta extensión tanto como desee hasta el final del segundo envase. Durante la extensión la paciente puede experimentar hemorragia por disrupción o manchado (spotting). Posteriormente, la toma regular de Diane 35 se reanuda tras el intervalo habitual de 7 días sin toma de comprimidos.

Para cambiar sus periodos a otro día de la semana al que la paciente está acostumbrada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte el siguiente intervalo libre de toma de comprimidos tantos días como desee. Cuanto más corto sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga hemorragia por privación, y de que experimente hemorragia por disrupción y manchado (spotting) durante la toma del segundo envase (igual que cuando se retrasa un periodo).

Duración de la administración

La duración de la administración depende de la gravedad del cuadro clínico; en general, debe realizarse el tratamiento durante varios meses.

Se recomienda tomar Diane 35 durante al menos otros 3 a 4 ciclos tras la remisión del cuadro clínico. Si se produce una recurrencia, semanas o meses después de la suspensión de la toma de los comprimidos, puede reanudarse el tratamiento con Diane 35.

4.3 Contraindicaciones

En presencia de cualquiera de los procesos que se indican a continuación, no se deben emplear preparados que contengan combinaciones de estrógenos/progestágenos. Si cualquiera de estos procesos aparece por primera vez durante su uso, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Presencia o antecedentes de un accidente cerebrovascular de origen no tromboembólico.
- Antecedentes personales de tromboembolismo venoso idiopático (TEV) confirmado o antecedentes familiares (cuando los antecedentes familiares refieren un TEV en un hermano/a o en alguno de los padres en edad relativamente temprana).
- Presencia o antecedentes de procesos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar).
- Presencia o antecedentes de procesos tromboembólicos arteriales (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o pródromos de una trombosis (ataque isquémico transitorio, angina de pecho).

- Migraña con aura focal.
- Diabetes mellitus con afectación vascular.
- La presencia de uno o varios factores de riesgo graves o múltiples de trombosis arterial o venosa también pueden constituir una contraindicación (véase el apartado 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
- Hipertensión arterial no controlada.
- Valvulopatías trombogénicas.
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si se asocia a hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o sospecha de neoplasias malignas de los órganos genitales o de la mama estrógeno-dependiente.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Embarazo conocido o sospecha del mismo.
- Lactancia.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Diane 35 no está indicado en pacientes de sexo masculino.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La experiencia clínica y epidemiológica con combinaciones de estrógenos/progestágenos, como Diane 35, se basa predominantemente en los datos disponibles de los anticonceptivos orales combinados (AOC). Por tanto, las siguientes advertencias relacionadas con el empleo de AOC también son válidas para Diane 35.

Si algunos de los procesos/factores de riesgo que se mencionan a continuación están presentes, deben valorarse los beneficios del uso de Diane 35 frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular, y comentarlos con ella antes de que decida comenzar a usarlo. En caso de agravamiento, exacerbación o aparición por primera vez de cualquiera de estos cuadros o factores de riesgo, la paciente debe contactar con su médico lo antes posible. El médico debe valorar si el uso de Diane 35 debe interrumpirse.

- Razones para el cese inmediato en la toma de Diane 35
 - Primer episodio, o exacerbación, de cefaleas de tipo migrañoso, o cefaleas inusualmente frecuentes o graves.
 - Alteraciones súbitas de la visión o de la audición, u otras alteraciones de la percepción.
 - Primeros signos de tromboflebitis o síntomas tromboembólicos (como dolores inusuales o inflamación de la/s pierna/s, dolores punzantes al respirar o tos sin motivo aparente). Sensación de dolor o tensión precordial.
 - Seis semanas antes de cualquier cirugía mayor programada (abdominal, ortopédica), cualquier cirugía de las piernas, tratamiento médico de las venas varicosas o periodos de inmovilización prolongada, como por ejemplo, después de accidentes o de una intervención quirúrgica. No se debe reanudar el tratamiento hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. En caso de cirugía de emergencia, suele estar indicada la profilaxis trombótica, por ejemplo con heparina subcutánea.
 - Aparición de ictericia, hepatitis o prurito generalizado.
 - Aumento de los ataques/crisis epilépticas.
 - Aumento significativo de la presión sanguínea.
 - Aparición de depresión grave.

- Dolor abdominal superior intenso o hepatomegalia.
 - Claro empeoramiento de aquellas enfermedades que se conoce que pueden empeorar durante el uso de anticonceptivos hormonales o durante el embarazo.
 - El embarazo es un motivo para detener el tratamiento de forma inmediata, ya que algunos estudios sugieren que los anticonceptivos orales tomados en fases tempranas del embarazo podrían incrementar ligeramente el riesgo de malformaciones fetales, aunque otros estudios han fracasado en su intento de apoyar estos descubrimientos. Por lo tanto, esta posibilidad no puede excluirse aunque, si el riesgo existe, éste es pequeño.
- Tromboembolismo y otros trastornos vasculares

Estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOC y un aumento de riesgo de enfermedades trombóticas y tromboembólicas venosas y arteriales, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos episodios ocurren raramente.

Diane 35 está compuesto por el progestágeno acetato de ciproterona y el estrógeno etinilestradiol, y se administra durante 21 días de cada ciclo mensual. Por lo tanto, tiene una composición similar a la de un anticonceptivo oral combinado (AOC). El uso de cualquier AOC, o de Diane 35, lleva asociado un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), incluyendo la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, comparado con la no utilización. El incremento del riesgo de TEV es mayor durante el primer año que una mujer utiliza un AOC por primera vez. Este incremento del riesgo es menor que el riesgo de TEV asociado con el embarazo, que se estima en 60 casos / 100.000 embarazos.

No siempre se logra la recuperación total de estos trastornos. El TEV produce la muerte en el 1-2% de los casos.

Estudios epidemiológicos han mostrado que la incidencia de TEV en usuarias de anticonceptivos orales con bajo contenido estrogénico (<50 µg etinilestradiol) es de hasta 40 casos por 100.000 mujeres/años, en comparación con 5-10 casos por 100.000 mujeres/años para las no usuarias.

Existen evidencias epidemiológicas de que la incidencia de TEV es superior en usuarias de Diane 35 en comparación con usuarias de AOCs con bajo contenido estrogénico (<50 µg).

De forma extremadamente rara, se han comunicado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., arterias y venas hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinianas, en usuarias de AOC. No existe consenso sobre si la aparición de estos episodios está asociada al uso de AOC.

Los síntomas de los episodios trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos, o de un accidente cerebrovascular pueden incluir: dolor y/o inflamación en una sola pierna; dolor torácico intenso súbito, que se puede irradiar a brazo izquierdo o no; disnea repentina; tos de inicio repentino; cefalea no habitual, intensa y prolongada; pérdida súbita de la visión, parcial o completa; diplopia; lenguaje arrastrado o afasia; vértigo; colapso con o sin convulsiones focales; debilidad o entumecimiento marcado que afecta de forma repentina a un hemicuerpo o una parte del cuerpo; trastornos motores; abdomen “agudo”.

Existen determinados factores que pueden incrementar el riesgo de trombosis venosa, como la obesidad severa (índice de masa corporal >30 kg/m²), la edad avanzada, una predisposición genética a la aparición de trombos, o antecedentes personales o familiares de TEV idiopático confirmado (cuando los antecedentes familiares refieren un TEV en un hermano/a o en los padres a edades relativamente tempranas, véase el apartado 4.3 “Contraindicaciones”). Además, el riesgo de TEV puede aumentar temporalmente durante una inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de las piernas o un traumatismo mayor (véase “Razones para cesar inmediatamente la toma de Diane 35”).

No existe consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el tromboembolismo venoso.

Debe tenerse en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el puerperio (para información sobre “Embarazo y lactancia”, véase el apartado 4.6).

Dadas las indicaciones terapéuticas de Diane 35 para el tratamiento de enfermedades andrógeno-dependientes, tales como acné, especialmente las formas pronunciadas y aquellas que van acompañadas de seborrea, o de inflamación o formación de nódulos (acné papulopustuloso, acné noduloquístico), alopecia androgénica y las formas leves de hirsutismo, probablemente el grupo de pacientes de Diane 35 incluye mujeres con un aumento inherente del riesgo cardiovascular, como el asociado con el síndrome del ovario poliquístico.

Estudios epidemiológicos también han asociado el uso de los AOC con un incremento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio). Ciertos factores, como el tabaquismo, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la diabetes, la dislipoproteinemia y la migraña, pueden incrementar el riesgo de tromboembolismo arterial. El riesgo de trombosis arterial asociado a los anticonceptivos orales aumenta con la edad y se agrava con el consumo de tabaco.

Un aumento en la frecuencia o intensidad de la migraña durante el uso de Diane 35 (que puede ser un pródromo de un accidente cerebrovascular) puede ser motivo para la suspensión inmediata del tratamiento.

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

- Tumores

Un metaanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos ha informado que existe un ligero incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de presentar cáncer de mama diagnosticado en mujeres que están en tratamiento con AOC, en comparación con las que nunca los han tomado. El incremento de este riesgo desaparece gradualmente en el curso de los 10 años siguientes a la suspensión de los AOC. El cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años y el exceso de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con las no usuarias de AOC. El incremento del riesgo puede ser debido a un diagnóstico de cáncer de mama más precoz en usuarias de AOC, por estar sometidas a una vigilancia clínica más regular, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos. Por lo tanto, los cánceres de mama que se diagnostican en mujeres usuarias de AOC en alguna ocasión tienden a estar menos avanzados clínicamente que los diagnosticados en las no usuarias de AOC.

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

En algunos estudios epidemiológicos se ha comunicado un aumento del riesgo de cáncer del cuello uterino en usuarias de AOC a largo plazo, pero sigue existiendo controversia acerca del grado en que

este hallazgo es atribuible a otros factores como son el comportamiento sexual y el virus del papiloma humano (HPV).

Se ha observado un incremento leve del riesgo relativo de cáncer cervical y de neoplasia intraepitelial de cérvix. Dada la influencia biológica de los AOC sobre estas lesiones, se recomienda que, en caso de prescribir un AOC se hagan citologías cervicales periódicas.

- Otras afecciones

En las mujeres con hipertrigliceridemia, o con antecedentes familiares de la misma, puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de AOC.

Durante el empleo de AOC se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños incrementos de la tensión arterial, aunque raramente tienen una relevancia clínica. No obstante, si aparece una hipertensión clínicamente significativa y sostenida durante el uso de Diane 35, es prudente que el médico retire el tratamiento y trate la hipertensión. Cuando se considere oportuno puede reanudarse el uso de Diane 35 si con el tratamiento antihipertensivo se pueden lograr valores de tensión normales.

En mujeres que presentan hiperplasia endometrial el médico debe valorar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio antes de la prescripción de AOC, y vigilar estrechamente a la paciente durante el periodo de tratamiento, realizando citologías cervicales periódicamente.

Las siguientes afecciones pueden aparecer o agravarse 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 hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico y pérdida de audición por otosclerosis.

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática requieren la suspensión del uso de Diane 35 hasta que los marcadores de función hepática retornen a valores normales. La recurrencia de una ictericia colestásica que apareció por primera vez durante un embarazo, o durante el uso previo de hormonas sexuales, requiere la suspensión de Diane 35.

Los AOC pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, aunque no es necesario modificar el régimen terapéutico en mujeres diabéticas que usan AOC de baja dosis (con < 0,05 mg de etinilestradiol). No obstante, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente mientras tomen Diane 35.

Ocasionalmente puede producirse cloasma, especialmente 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 Diane 35.

Si en mujeres que padecen hirsutismo, recientemente se han desarrollado síntomas o han aumentado sustancialmente, deben aclararse las posibles causas (tumor productor de andrógenos, déficit de enzimas suprarrenales).

Este medicamento por contener glicerol como excipiente puede ser perjudicial a dosis elevadas. Puede provocar dolor de cabeza, molestias de estómago y diarrea.

Si aparece un cuadro severo de depresión se deberá valorar la interrupción del tratamiento. Se deberá vigilar a las mujeres con antecedentes de depresión.

Exploración y consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Diane 35 es necesario obtener una historia clínica y una exploración física completas, y estas deben repetirse periódicamente a lo largo del tratamiento. También es importante la evaluación médica periódica, porque pueden aparecer cuadros que contraindiquen su uso (p. ej., un ataque isquémico transitorio, etc...) o que supongan factores de riesgo (p. ej., antecedentes familiares de trombosis arterial o venosa) por primera vez durante el uso de Diane 35. La frecuencia y la naturaleza de estas valoraciones deben basarse en las guías o recomendaciones establecidas y adaptarse a cada mujer individualmente pero, por lo general, deben incluir especial referencia a la tensión arterial, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluyendo la citología cervical y pruebas analíticas pertinentes.

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

Reducción de la eficacia

La eficacia de Diane 35 puede disminuir si la paciente olvida tomar algún comprimido (ver apartado “Conducta a seguir en caso de olvido de la toma de comprimidos”), presenta trastornos gastrointestinales (ver apartado “Consejos en caso de trastornos gastrointestinales”), o toma alguna medicación concomitante (ver apartado 4.5).

No deben tomarse preparaciones a base de plantas medicinales con Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) simultáneamente con Diane 35, porque sus niveles plasmáticos pueden reducirse disminuyendo el efecto terapéutico y aumentando el riesgo de embarazo y de aparición de hemorragias intermenstruales (véase apartado 4.5 Interacciones).

Irregularidades en el control del ciclo

Durante el empleo de Diane 35 se puede producir sangrado irregular (manchado [spotting] o hemorragia por disrupción), especialmente durante los primeros meses de uso. Por consiguiente, la valoración de cualquier sangrado irregular es sólo significativa tras un intervalo de adaptación de unos tres ciclos.

Si las irregularidades de sangrado persisten o se producen tras ciclos previamente regulares, deberán tenerse en cuenta posibles causas no hormonales, y se realizarán los métodos diagnósticos apropiados para excluir procesos malignos, infecciones o embarazo.

En algunas mujeres puede que no se produzca la hemorragia por privación durante el intervalo libre de toma de comprimidos. Si Diane 35 se ha tomado siguiendo las instrucciones descritas en el apartado 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si el AOC no se ha tomado siguiendo estas instrucciones antes de producirse la primera falta de la hemorragia por privación, o si faltan dos hemorragias por privación, se debe descartar un embarazo antes de continuar el tratamiento con Diane 35.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las interacciones entre combinaciones de estrógenos/progestágenos, como Diane 35, y otros fármacos pueden dar lugar a hemorragia por disrupción y/o fallo de la anticoncepción. En la literatura se han descrito las siguientes interacciones.

- Medicamentos que pueden disminuir la concentración sérica de etinilestradiol

La reducción de la concentración de etinilestradiol puede aumentar la incidencia de sangrado intermenstrual e irregularidades menstruales y reducir la eficacia de Diane 35.

1. Por reducción del tránsito intestinal

- Antiácidos (principalmente los que contienen magnesio)
- Purgantes
- Algunos antibióticos como la eritromicina

2. Por inducción del metabolismo (isoenzima 3A4 del citocromo P450)

- Anticonvulsivantes: hidantoínas (fenitoína), barbitúricos (fenobarbital), primidona, etosuximida, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato
- Antituberculostáticos: rifampicina, rifabutina
- Otros: griseofulvina, lansoprazol, modafinil, Hypericum perforatum (Hierba de San Juan). En el caso de este último el efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas después de interrumpir el tratamiento con Hierba de San Juan

3. Por disminución de la circulación enterohepática

- Penicilina y derivados
- Tetraciclinas

4. Otros

- Algunos medicamentos antiretrovirales: ritonavir, nelfinavir, nevirapina

Durante el tratamiento con cualquiera de estos fármacos deben utilizar temporalmente un método de barrera además de Diane 35, o elegir otro método de anticoncepción. Con fármacos inductores de enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse mientras dure la administración concomitante del fármaco, y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Las mujeres en tratamiento con antibióticos (excepto rifampicina y griseofulvina) deben utilizar un método de barrera hasta 7 días después de su suspensión. Si el periodo durante el cual se usa el método de barrera sobrepasa el final de los comprimidos del envase de Diane 35, se comenzará el siguiente envase sin respetar el intervalo usual libre de toma de comprimidos.

- Medicamentos que pueden incrementar la concentración sérica de etinilestradiol

- atorvastatina
- inhibidores competitivos por sulfatación en la pared intestinal, tales como ácido ascórbico (vitamina C) y paracetamol.
- sustancias que inhiban la isoenzima 3A4 del citocromo P450, tales como indinavir, fluconazol y troleandromicina.

- Medicamentos cuya acción puede modificarse por los anticonceptivos orales

- Anticoagulantes orales: los AOC reducen el efecto de los anticoagulantes orales probablemente debido al efecto antagonista sobre algunos factores de la coagulación, sin embargo, potencian la acción del acenocumarol.
- Antidiabéticos orales e insulina: los AOC reducen la tolerancia a la glucosa, dando lugar a una hiperglucemia y pudiendo restar eficacia a los antidiabéticos orales e insulina.

El etinilestradiol puede interferir en el metabolismo de otros fármacos por inhibición de las enzimas microsomales hepáticas o por inducción de la conjugación hepática de fármacos, particularmente glucuronización. De acuerdo a esto, la concentración en plasma y tejidos puede:

A. Incrementarse

- Ciclosporina: la administración concomitante con AOC incrementa el riesgo de hepatotoxicidad.

- β -bloqueantes: los AOC incrementan el AUC y las concentraciones plasmáticas de metoprolol.
 - Teofilina.
 - Corticoides: prednisolona. Los AOC incrementan los niveles de las proteínas transportadoras de corticoides, elevándose la proporción de corticoides unidos a las mismas, retrasándose su eliminación y alargándose su vida media, con el peligro de potenciar sus efectos tóxicos.
 - Flunarizina. Se ha observado que el tratamiento concomitante con flunarizina y anticonceptivos orales incrementa el riesgo de galactorrea.
- B. Disminuirse
- Analgésicos: El etinilestradiol puede reducir la intensidad y la duración del efecto analgésico del paracetamol y los salicilatos.
 - Clofibratos

Debe consultarse la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para identificar posibles interacciones.

- Pruebas de laboratorio

El uso de preparaciones como Diane 35 pueden afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio.

- los parámetros bioquímicos de función hepática (reducción de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina), tiroidea (aumento de T3 y T4 total debido a un aumento de TBG, reducción de la producción de resina T3 libre), adrenal (aumento del cortisol en plasma, aumento del cortisol unido a globulina, reducción de la DHGA) y renal (aumento de los niveles de creatinina).
- Los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y fracciones lipídicas/lipoprotéicas.
- Parámetros del metabolismo de los carbohidratos (la tolerancia a la glucosa puede verse disminuida) y parámetros de coagulación y fibrinólisis (aumento de protrombina y de los factores VII, VIII, IX y X; aumento de la agregabilidad plaquetaria inducida por norepinefrina).
- Descenso de los folatos séricos. Esto debe ser considerado en mujeres que se quedan embarazadas al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con AOC, siendo aconsejable la toma de suplementos de ácido fólico antes de la concepción.

Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio. Debe informarse al laboratorio acerca de la utilización de anticonceptivos orales.

4.6 Embarazo y lactancia

La administración de Diane 35 está contraindicada durante el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Diane 35, la medicación debe suspenderse inmediatamente.

La administración de Diane 35 también está contraindicada durante el periodo de lactancia. El acetato de ciproterona puede pasar a la leche de las mujeres en periodo de lactancia. Aproximadamente el 0,2% de la dosis materna llegará al recién nacido a través de la leche, lo que corresponde a una dosis de aproximadamente 1 μ g/kg. Durante la lactancia establecida, el 0,02% de la dosis diaria materna de etinilestradiol puede llegar al recién nacido a través de la leche.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se han observado efectos.

4.8 Reacciones adversas

Existe un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en todas las mujeres que utilicen Diane 35. Para más información, véase el apartado 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.

Por otro lado, el uso de anticonceptivos orales se ha asociado con:

- Incremento del riesgo de neoplasia cervical intraepitelial y cáncer cervical.
- Incremento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama (véase el apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Las reacciones adversas se citan a continuación clasificadas según su frecuencia de acuerdo al siguiente criterio:

Muy frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ y $< 10\%$

Poco frecuentes: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$

Raras: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$

Muy raras: $< 0,01\%$

Infecciones comunes

Frecuentes: vaginitis, incluyendo candidiasis.

Trastornos del sistema inmune

Raras: reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluyendo casos muy raros de urticaria, angioedema y reacciones graves con síntomas respiratorios y circulatorios.

Muy raras: Exacerbación del lupus eritematoso sistémico.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Poco frecuentes: cambios en el apetito (aumento o disminución).

Raras: intolerancia a la glucosa.

Muy raras: exacerbación de la porfiria.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: cambios de humor, incluyendo depresión; cambios en la libido.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefaleas, incluyendo migrañas.

Frecuentes: nerviosismo, vértigo.

Muy raras: exacerbación de corea.

Trastornos oculares

Raras: intolerancia a las lentes de contacto.

Muy raras: neuritis óptica*, trombosis vascular en la retina.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: aumento de la presión sanguínea.

Raras: episodios trombóticos venosos.

Muy raras: agravamiento de varices.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Poco frecuentes: cólicos, hinchazón.

Muy raras: pancreatitis, adenomas hepáticos, carcinoma hepatocelular.

Trastornos hepatobiliares

Raras: ictericia colestásica.

Muy raras: colecistopatía incluyendo cálculos biliares **.

Trastornos de piel y anejos

Poco frecuentes: rash, cloasma que puede persistir.

Raras: eritema nodoso.

Muy raras: eritema multiforme.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: síndrome hemolítico urémico.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas

Muy frecuentes: sangrados, manchados.

Frecuentes: dolor mamario, tensión mamaria, aumento mamario, secreción mamaria, dismenorrea, cambios en el flujo menstrual, cambios en la secreción vaginal y ectropión cervical, amenorrea.

Trastornos generales

Frecuentes: retención de líquidos, edema, cambios de peso (ganancia o pérdida).

Pruebas de laboratorio

Poco frecuentes: cambios en los niveles lipídicos séricos, incluyendo hipertrigliceridemia.

Raras: disminución de los niveles séricos de folatos ***.

(*) La neuritis óptica puede llevar a una pérdida de la visión completa o parcial.

(**) Los anticonceptivos orales pueden empeorar enfermedades vesiculares preexistentes y acelerar el desarrollo de éstas en mujeres previamente asintomáticas.

(***) Los niveles de folato sérico pueden disminuir. Esto puede tener importancia clínica en mujeres que se queden embarazadas poco después de interrumpir el tratamiento con Diane 35.

4.9 Sobredosis

No se han notificado reacciones adversas graves por sobredosis. Los síntomas que pueden aparecer en este caso son: náuseas, vómitos y, en adolescentes, ligera hemorragia vaginal. No existen antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Acetato de ciproterona, contenido en Diane 35, inhibe la influencia de los andrógenos, que también son producidos por el organismo femenino. De este modo, es posible tratar enfermedades cuya causa sea o bien un aumento en la producción de andrógenos o una sensibilidad especial a estas hormonas.

Mientras se está tomando Diane 35, se reduce la función aumentada de las glándulas sebáceas, que desempeñan un papel importante en el desarrollo de acné y seborrea. Esto lleva, habitualmente después de 3 a 4 meses de tratamiento, a la curación de las exacerbaciones existentes de acné. Generalmente, el exceso de grasa del pelo y la piel desaparece antes. De igual manera, disminuye la pérdida de pelo que frecuentemente acompaña a la seborrea. El tratamiento con Diane 35 está indicado en mujeres en edad fértil que presenten formas leves de hirsutismo, y en particular en casos de ligero

aumento del vello facial; no obstante, los resultados no se hacen aparentes hasta varios meses después de su uso.

Además del efecto antiandrogénico descrito, acetato de ciproterona tiene también un efecto progestacional intenso. De este modo, la administración aislada de acetato de ciproterona produciría alteraciones del ciclo, que se evitan en Diane 35 mediante su combinación con etinilestradiol. Esto es así siempre que el preparado se tome cíclicamente según las instrucciones.

El efecto anticonceptivo de Diane 35 se basa en la interacción de varios factores. Se considera que los más importantes son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical. Además de la protección contra el embarazo, las combinaciones estrógenos/progestágenos tienen varias propiedades positivas que, junto con las propiedades negativas (véase “Advertencias” y “Reacciones Adversas”), pueden ser útiles al decidir el método de control de la natalidad. El ciclo es más regular, la menstruación es, con frecuencia, menos dolorosa y el sangrado es menos intenso. Esto último puede dar lugar a una reducción en la aparición de déficit de hierro. Además, se ha demostrado que los AOC de dosis más alta (0,05 mg de etinilestradiol) reducen la incidencia de quistes de ovario, enfermedad inflamatoria pélvica, patología mamaria benigna y embarazo ectópico. Aún está por confirmar si esto también se puede aplicar a los AOC de menor dosis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

- Acetato de ciproterona

Absorción

Acetato de ciproterona administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Aproximadamente 1,6 horas después de una administración única se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 15 ng/ml. La biodisponibilidad es aproximadamente del 88%.

Distribución

Acetato de ciproterona se fija casi exclusivamente a la albúmina plasmática. Sólo el 3,5-4% de las concentraciones plasmáticas totales del fármaco están presentes como esteroide libre. El aumento de la SHBG inducido por el etinilestradiol no influye sobre la unión a proteínas plasmáticas de acetato de ciproterona. El volumen aparente de distribución de acetato de ciproterona es de aproximadamente 986 ± 437 L.

Metabolismo

Acetato de ciproterona es metabolizado casi completamente. El principal metabolito en plasma fue identificado como 15β hidroxí acetato de ciproterona (15β -OH-CPA), que se forma mediante la enzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450. La tasa de aclaramiento del plasma es de aproximadamente 3,6 ml/min/kg.

Eliminación

Los niveles plasmáticos de acetato de ciproterona disminuyen en dos fases que se caracterizan por semividas de aproximadamente 0,8 horas, y aproximadamente 2,3-3,3 días. Acetato de ciproterona se excreta parcialmente sin metabolizar. Sus metabolitos se excretan por vía urinaria y biliar en proporción aproximada de 1:2. La semivida de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1,8 días.

Estado de equilibrio

La farmacocinética de acetato de ciproterona no está influida por los niveles de SHBG. Tras la administración diaria, los niveles plasmáticos del fármaco aumentan en aproximadamente 2,5 veces, alcanzando el estado de equilibrio durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento.

- Etinilestradiol

Absorción

Etinilestradiol administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 71 pg/ml en 1,6 horas. Durante la absorción y primer paso hepático etinilestradiol es metabolizado extensamente, dando lugar a una biodisponibilidad oral media aproximada del 45% con una gran variación interindividual de aproximadamente el 20-65%.

Distribución

Etinilestradiol se une en gran medida, pero no específicamente, a la albúmina plasmática (aproximadamente en un 98%), e induce un aumento en las concentraciones plasmáticas de SHBG. Se determinó un volumen aparente de distribución de aproximadamente 2,8-8,6 l/kg.

Metabolismo

Etinilestradiol sufre una conjugación presistémica en la mucosa del intestino delgado y el hígado. Etinilestradiol es metabolizado principalmente por hidroxilación aromática, pero se forman una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados, y éstos aparecen como metabolitos libres y conjugados con glucurónidos y sulfatos. Se determinó una tasa de aclaramiento de aproximadamente 2,3-7 ml/min/kg.

Eliminación

Los niveles plasmáticos de etinilestradiol disminuyen en dos fases de disposición caracterizadas por semividas de aproximadamente 1 hora y de 10-20 horas respectivamente. El fármaco no se excreta sin metabolizar, siendo excretados los metabolitos de etinilestradiol por vía urinaria y biliar, en una proporción de 4:6. La semivida de excreción de los metabolitos es de aproximadamente 1 día.

Estado de equilibrio

El estado de equilibrio se alcanza durante la segunda mitad del ciclo de tratamiento, cuando los niveles plasmáticos del fármaco, comparados con una dosis única, son superiores en un 60%.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad sistémica

En estudios experimentales en animales de tolerancia sistémica, tras la administración oral repetida, no se observaron signos de intolerancia sistémica que pudieran contraindicar el uso en humanos, a las dosis requeridas para las indicaciones dadas.

No se han realizado estudios experimentales en animales sobre un posible efecto sensibilizante de etinilestradiol y acetato de ciproterona.

Embriotoxicidad / teratogenicidad

Las investigaciones sobre los efectos embriotóxicos y teratogénicos utilizando la combinación de los dos principios activos no mostraron efectos indicativos de un efecto teratogénico general tras el tratamiento durante la organogénesis previa al desarrollo de los órganos genitales externos. La administración de acetato de ciproterona durante la fase de diferenciación hormono-sensible de los órganos genitales (aproximadamente después del día 45 de embarazo) podría producir signos de feminización en fetos masculinos tras dosis mayores. La observación de neonatos varones que sufrieron una exposición intrauterina a acetato de ciproterona no mostró ningún signo de feminización. No obstante, el embarazo es una contraindicación para la utilización de Diane 35.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Las pruebas de genotoxicidad de primera línea reconocidas ofrecieron resultados negativos cuando se realizaron con acetato de ciproterona. Sin embargo, pruebas realizadas posteriormente mostraron que acetato de ciproterona era capaz de producir aductos con el ADN (y un aumento en la actividad reparadora del ADN) en hepatocitos de ratas y monos, y también en hepatocitos humanos recién aislados, mientras que en hepatocitos de perro no se detectaron aductos con el ADN.

Esta formación de aductos con el ADN se produjo a los niveles de exposición que cabía esperar en los regímenes posológicos recomendados para 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 transportadoras de un gen bacteriano como diana para la mutación.

La experiencia clínica y los estudios epidemiológicos correctamente realizados hasta la fecha no apoyarían un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en seres humanos. Las investigaciones realizadas sobre la tumorigenicidad de acetato de ciproterona en roedores tampoco revelaron ningún indicio de un potencial tumorigénico específico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta 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 uso de Diane 35 en humanos, si se usa de acuerdo a las instrucciones para cada indicación, y en la dosis recomendada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

lactosa monohidrato
almidón de maíz
povidona 25 000
estearato de magnesio
sacarosa
povidona 700 000
macrogol 6000
carbonato de calcio
talco
glicerol 85%
dióxido de titanio
pigmento amarillo de óxido férrico
cera montana glicolada

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Ninguna.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Tira de PVC y hoja de aluminio con revestimiento termosoldable.

- Presentación

Envase blíster con 21 comprimidos.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix Llobregat, 3 - 5
08970 Sant Joan Despí – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE REGISTRO

Nº Reg. AEM: 55698

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2003