

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI
MEDICINALI (EMA) E CON
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Giugno 2013

**Diane / Visofid (ciproterone acetato 2 mg + etinilestradiolo
0,035 mg): ulteriore consolidamento delle avvertenze, nuove
controindicazioni e aggiornamento delle indicazioni**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

In accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ed AIFA, Bayer S.p.A. e Fidia Farmaceutici S.p.A. desiderano informarLa sull'esito di una revisione del rischio noto di eventi tromboembolici e sui benefici dei farmaci contenenti ciproterone acetato 2 mg ed etinilestradiolo 35 mcg. La valutazione è stata condotta dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) a seguito dell'attenzione sollevata sul rischio di tromboembolismo venoso ed arterioso (*TEV* e *TEA*) associato a questi farmaci.

Quadro riassuntivo

Le raccomandazioni del *PRAC* comprendono:

- Diane / Visofid sono indicati per il trattamento dell'acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni (con o senza seborrea) e/o irsutismo nelle donne in età fertile.
- Per il trattamento dell'acne, Diane / Visofid devono essere impiegati soltanto dopo che la terapia topica o il trattamento antibiotico sistemico abbiano fallito
- Dal momento che Diane / Visofid sono anche contraccettivi, non devono essere impiegati in combinazione con altri contraccettivi ormonali
- Per rafforzare la consapevolezza sul rischio e sui fattori di rischio di tromboembolismo in relazione all'impiego di Diane / Visofid (come ad esempio l'aumentare dell'età, il fumo, l'immobilizzazione) le avvertenze e le precauzioni d'uso relative a questo rischio sono state ulteriormente consolidate.

Ulteriori informazioni sulle preoccupazioni relative alla sicurezza d'impiego e le conseguenti raccomandazioni

Il *PRAC* ha preso in esame tutti i dati relativi al rischio di tromboembolismo così come i benefici dei medicinali contenenti ciproterone acetato 2 mg ed etinilestradiolo 35 mcg, compresi i dati di letteratura.

Il *PRAC* è giunto alla conclusione che il rischio di tromboembolismo venoso ed arterioso (*TEV* e *TEA*) risulta aumentato nelle utilizzatrici di medicinali contenenti ciproterone acetato 2 mg ed etinilestradiolo 35 mcg. L'eccesso di rischio di tromboembolismo venoso è più alto durante il primo anno in cui una donna inizia la terapia con Diane e Visofid o quando li riassume o li cambi dopo un periodo d'interruzione di almeno un mese senza terapia

Studi epidemiologici evidenziano che l'incidenza di tromboembolismo venoso (*TEV*) è da 1,5 a 2 volte più alta nelle utilizzatrici di medicinali contenenti ciproterone acetato 2 mg ed etinilestradiolo 35 mcg rispetto a coloro che assumono dei Contraccettivi Orali Combinati (COC) contenenti levonorgestrel e può essere sovrapponibile al rischio dei COC a base di desogestrel/gestodene/drosperinone.

E' importante che gli operatori sanitari e le donne che utilizzano medicinali contenenti ciproterone acetato 2 mg ed etinilestradiolo 35 mcg siano consapevoli del rischio di tromboembolismo venoso (*TEV*) al fine di prevenire le complicazioni e gli esiti fatali come pure di facilitare una diagnosi tempestiva e corretta di tromboembolismo venoso (*TEV*). A questo scopo sarà distribuito del materiale educativo per i prescrittori e per le pazienti.

Per ulteriori dettagli si vedano i relativi paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto qui allegato.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<http://www.agenziafarmaco.gov.it/>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Allegato: sezioni relative delle informazioni sul prodotto che sono state riviste

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)

Paragrafo 4.1. Indicazioni terapeutiche

[Le indicazioni attualmente approvate devono essere cancellate e sostituite dalle seguenti:]

Trattamento dell'acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni (con o senza seborrea) e/o irsutismo nelle donne in età fertile.

Per il trattamento dell'acne, Diane/Visofid dev'essere utilizzato esclusivamente dopo che la terapia topica od il trattamento antibiotico sistemico siano falliti.

Poiché Diane/Visofid è anche un contraccettivo ormonale, non dev'essere utilizzato in associazione ad altri contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.3).

Paragrafo 4.2. Posologia e modo di somministrazione

[Il seguente testo deve essere inserito in questo paragrafo]

[...]

Durata d'impiego

Il tempo necessario al sollievo dei sintomi è di almeno tre mesi. La necessità di proseguire il trattamento dev'essere valutata periodicamente dal medico.

[...]

Paragrafo 4.3. Controindicazioni

[Le seguenti controindicazioni relative alla tromboembolia devono essere inserite in questo paragrafo]

[...]

- Uso concomitante di un altro contraccettivo ormonale (vedere paragrafo 4.1)
- Presenza od anamnesi positiva di trombosi venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare)
- Presenza od anamnesi positiva di trombosi arteriosa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris ed attacco ischemico transitorio)
- Presenza od anamnesi positiva di accidente cerebrovascolare
- Presenza di gravi o molteplici fattori di rischio di trombosi venosa od arteriosa (vedere paragrafo 4.4), come:
 - diabete mellito con sintomi vascolari
 - ipertensione grave
 - dislipoproteinemia grave
- Predisposizione ereditaria od acquisita alla trombosi venosa od arteriosa, come resistenza alla proteina C attivata (*activated protein C*, APC), deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, iperomocisteinemia ed anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipina, anticoagulante tipo lupus)

[...]

Paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

[Il testo sotto riportato deve essere inserito in questo paragrafo]

Diane/Visofid è composto dal progestinico ciproterone acetato e dall'estrogeno etinilestradiolo e viene somministrato per 21 giorni del ciclo mestruale. La sua composizione è simile a quella dei contraccettivi orali combinati (COC).

Durata d'impiego

Il tempo necessario al sollievo dei sintomi è di almeno tre mesi. La necessità di proseguire il trattamento dev'essere valutata periodicamente dal medico (vedere paragrafo 4.2).

[...]

In presenza di una qualsiasi delle condizioni o dei fattori di rischio riportati di seguito, i benefici dell'uso di Diane/Visofid devono essere valutati caso per caso in rapporto ai possibili rischi e discussi con la donna prima che questa decida d'iniziare ad assumere Diane/Visofid. In caso di peggioramento, esacerbazione o prima comparsa di una qualsiasi delle condizioni o dei fattori di rischio citati, la donna deve contattare il medico. Il medico dovrà quindi decidere se l'uso di Diane/Visofid debba essere interrotto.

[...]

Patologie circolatorie

- L'uso di Diane/Visofid comporta un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) in confronto al mancato uso. L'aumento del rischio di TEV è massimo nel primo anno di utilizzo di Diane/Visofid o in caso di ripresa del trattamento o passaggio da un altro trattamento dopo un intervallo di assunzione di almeno un mese. La tromboembolia venosa può essere fatale nell'1-2% dei casi.
- Gli studi epidemiologici hanno evidenziato che l'incidenza di TEV è da 1,5 a 2 volte maggiore nelle utilizzatrici di Diane/Visofid in confronto alle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati (COC) contenenti levonorgestrel e può essere simile al rischio correlato ai COC contenenti desogestrel/gestodene/drosperinone.
- È probabile che il gruppo di utilizzatrici di Diane/Visofid comprenda pazienti che possono essere maggiormente a rischio d'incorrere in eventi cardiovascolari per cause ereditarie, come in caso di sindrome dell'ovaio policistico.
- Dagli studi epidemiologici emerge, inoltre, un'associazione tra l'uso dei contraccettivi ormonali ed un aumento del rischio di tromboembolia arteriosa (infarto miocardico, attacco ischemico transitorio).
- In casi estremamente rari, nelle utilizzatrici di contraccettivi ormonali è stata segnalata una trombosi a carico di altri vasi sanguigni, ad es. delle vene e delle arterie epatiche, mesenteriche, renali, cerebrali o retiniche.
- I sintomi della trombosi venosa od arteriosa o di un accidente cerebrovascolare possono comprendere: insolito dolore e/o gonfiore unilaterale all'arto inferiore; dolore improvviso ed intenso al torace, con o senza irradiazione al braccio sinistro; dispnea improvvisa; crisi improvvisa di tosse; qualsiasi cefalea inusuale, grave e prolungata; improvvisa perdita parziale o totale del visus; diplopia; disartria od afasia; vertigine; collasso con o senza crisi focale; improvvisa debolezza od intorpidimento molto marcato a carico di un lato o di una parte del corpo; disturbi motori; addome acuto.
- Il rischio di eventi tromboembolici venosi aumenta con:
 - l'aumentare dell'età;

- l'abitudine al fumo (il rischio aumenta ulteriormente nelle forti fumatrici e con l'aumento dell'età, in particolare nelle donne sopra i 35 anni. Le donne di età superiore ai 35 anni devono essere esortate a non fumare se desiderano utilizzare Diane/Visofid);
 - un'anamnesi familiare positiva (cioè tromboembolia venosa pregressa in un fratello/sorella o genitore in età relativamente giovane). In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista prima che si decida l'uso di un qualsiasi contraccettivo ormonale;
 - immobilizzazione prolungata, interventi di chirurgia maggiore, qualsiasi intervento chirurgico agli arti inferiori o trauma maggiore. In tali situazioni è opportuno sospendere l'uso (in caso di interventi di chirurgia elettiva, almeno quattro settimane in anticipo) e non riprenderlo prima che siano trascorse due settimane dopo la completa mobilizzazione. Un trattamento antitrombotico dev'essere preso in considerazione se l'uso di Diane/Visofid non è sia stato interrotto.
 - obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
- Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un accidente cerebrovascolare aumenta con:
 - l'aumentare dell'età;
 - l'abitudine al fumo (il rischio aumenta ulteriormente nelle forti fumatrici e con l'aumento dell'età, in particolare nelle donne sopra i 35 anni. Le donne di età superiore ai 35 anni devono essere esortate a non fumare se desiderano utilizzare Diane/Visofid);
 - dislipoproteinemia;
 - obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m²);
 - ipertensione;
 - emicrania;
 - valvulopatia cardiaca;
 - fibrillazione atriale;
 - anamnesi familiare positiva (trombosi arteriosa pregressa in un fratello/sorella o genitore in età relativamente giovane). In caso di sospetta predisposizione ereditaria, la donna deve consultare uno specialista prima che si decida l'uso di un qualsiasi contraccettivo ormonale.
 - Le altre condizioni mediche che sono state associate ad eventi avversi circolatori comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattie intestinali infiammatorie croniche (ad es. morbo di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme.
 - L'aumento del rischio di tromboembolia nel puerperio deve essere tenuto in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).
 - Un aumento della frequenza o gravità dell'emicrania (che può essere prodromica ad un evento cerebrovascolare) durante l'uso di Diane/Visofid può essere motivo di interruzione immediata dell'uso di Diane/Visofid.

Le utilizzatrici di Diane/Visofid devono essere specificamente istruite a contattare il medico in caso di possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o confermata, l'uso di Diane/Visofid dev'essere interrotto. Dev'essere iniziata una contraccettione adeguata a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarine).

Paragrafo 4.8 – Effetti indesiderati

[Il testo sotto riportato deve essere inserito in questo paragrafo]

[...]

- Per tutte le donne che assumono Diane/Visofid esiste un aumentato rischio di tromboembolia (vedere paragrafo 4.4).

[Il seguente testo deve essere incluso nella tabella delle reazioni avverse]

- Patologie vascolari Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): tromboembolia

[Il seguente testo deve essere incluso nella tabella delle reazioni avverse]

Nelle donne che assumono Diane/Visofid sono stati segnalati i seguenti eventi gravi discussi nel paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego:

- patologie tromboemboliche venose
- patologie tromboemboliche arteriose

[...]

