

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diane®-35,
0,035 mg/2 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Ethinylestradiol/Cyproteronacetat

1 überzogene Tablette enthält 0,035 mg Ethinylestradiol und 2 mg Cyproteronacetat.

Sonstige Bestandteile:

Lactose-Monohydrat 31 mg, Sucrose 19 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette, beigefarben

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung mäßig schwerer bis schwerer Akne aufgrund von Androgenempfindlichkeit (mit oder ohne Seborrhö) und/oder Hirsutismus bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Diane®-35 sollte erst nach dem Versagen einer topischen Therapie oder systemischer Antibiotikabehandlungen zur Aknetherapie angewendet werden.

Da es sich bei Diane®-35 gleichzeitig um ein hormonales Kontrazeptivum handelt, darf es nicht in Kombination mit anderen hormonalen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Diane®-35 unterdrückt die Ovulation und ist damit kontrazeptiv wirksam. Patientinnen, die Diane®-35 anwenden, sollen deshalb nicht zusätzlich ein hormonelles Empfängnisverhütungsmittel anwenden, da dies zu einer Überdosierung mit Hormonen führt und für einen effektiven Konzeptionsschutz nicht erforderlich ist. Aus demselben Grund sollen Frauen, die schwanger werden wollen, Diane®-35 nicht anwenden.

Diane®-35 muss regelmäßig eingenommen werden, um einen ausreichenden therapeutischen Effekt und eine effektive kontrazeptive Wirkung zu entfalten.

Art der Anwendung

Zur Einnahme

Dosierung

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Über 21 aufeinanderfolgende Tage muss jeweils 1 Tablette täglich eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt, die häufig am 2.–3. Tag nach Einnahme der letzten Tablette beginnt und noch andauern kann, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Der Empfängnischutz beginnt mit dem ersten Einnahmetag und besteht auch während der 7-tägigen Pausen. Die gleichzeitige Anwendung hormonaler Empfäng-

nisverhütungsmittel muss deswegen unterbleiben.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Anwendung sollten eine gründliche allgemeine Untersuchung (u. a. Körpergewicht, Blutdruck, Herz, Beine und Haut, Untersuchung des Urins auf Zucker, gegebenenfalls auch Durchführung einer speziellen Leberdiagnostik) sowie gynäkologische Untersuchungen (einschließlich der Mammæ und eines zytologischen Abstrichs von Portio und aus Cervix uteri) durchgeführt und eine sorgfältige Familienanamnese erhoben werden, um behandlungsbedürftige Krankheiten sowie Risikozustände feststellen zu können. Eine Schwangerschaft ist auszuschließen. Während der Anwendung empfehlen sich Kontrollen in etwa halbjährlichen Abständen.

Störungen des Gerinnungssystems sind auszuschließen, wenn bei Blutsverwandten bereits im jüngeren Alter thromboembolische Krankheiten (z. B. tiefe Venenthrombosen, Schlaganfall, Herzinfarkt) aufgetreten sind.

Es sollte des Weiteren darauf hingewiesen werden, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva nicht gegen HIV-Infektionen (AIDS) und andere sexuell übertragbare Krankheiten schützt.

Beginn der Einnahme**Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)**

Die Einnahme von täglich 1 Tablette wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Menstruation) begonnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, wird während der ersten 7 Tage des Einnahmezyklus eine zusätzliche Schutzmaßnahme (Barriere-methode) zur Empfängnisverhütung empfohlen.

Nur Frauen, die amenorrhöisch sind, fangen mit der vom Arzt verordneten Therapie sofort an; in diesem Fall ist der 1. Einnahmetag mit dem 1. Zyklustag gleichzustellen und entsprechend den folgenden Empfehlungen weiterzurechnen.

Vorangegangene Einnahme eines Kombinationspräparates zur oralen Kontrazeption oder Anwendung eines vaginalen oder eines transdermalen Pflasters

Mit der Einnahme von Diane®-35 soll bevorzugt am Tag nach der Einnahme der letzten hormonhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen Kombinationspräparates (oder nach der Entfernung des Rings oder des Pflasters) begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall, beziehungsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen Kombinationspräparates. Wenn zuvor ein Ring oder ein Pflaster angewendet wurde, soll bevorzugt an dem Tag, an dem der letzte Ring/das letzte Pflaster einer Zykluspackung entfernt wurde, mit der Einnahme von Diane®-35 begonnen werden, spätestens jedoch an dem Tag, an dem eine erneute Anwendung des zuvor verwendeten Kontrazeptivums notwendig wäre.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem Intrauterinsystem (IUS)

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag mit der Einnahme von Diane®-35 begonnen werden (die Umstellung von einem Implantat oder Intrauterinsystem muss am Tag der Entfernung erfolgen, die von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). Jedoch ist in allen Fällen während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Empfängnisverhütung erforderlich.

Nach einer Entbindung oder einem Abort im zweiten Trimenon

Die Einnahme sollte an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Einnahmebeginn muss während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barriere-methode angewendet werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Dauer der Anwendung

Die Zeit bis zur Linderung der Symptome beträgt mindestens drei Monate. Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig überprüfen, ob weiterhin ein Bedarf für die Behandlung besteht.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere der Androgenisierungserscheinungen und dem Therapieerfolg. Akne und Seborrhö erfordern in der Regel eine kürzere Behandlung als Hirsutismus. Es wird empfohlen, dass die Behandlung 3 bis 4 Zyklen nach dem vollständigen Abklingen der Symptome beendet wird.

Lässt sich bei

- schwerer Akne oder Seborrhö mit mindestens 6-monatiger oder
- Hirsutismus mit wenigstens 12-monatiger

Therapie kein oder kein ausreichender Erfolg erzielen, ist die kombinierte Anwendung von Diane®-35 und Androcur® 10 mg Tabletten oder Androcur® 50 mg Tabletten zu erwägen bzw. der Behandlungsansatz erneut zu überdenken.

Sobald die Androgenisierungserscheinungen abgeklungen sind, jedoch weiter der Wunsch nach Konzeptionsschutz besteht, ist evtl. auf ein niedrigdosiertes orales Kontrazeptivum umzustellen. Bei erneut auftretenden androgenetischen Symptomen kann wieder mit Diane®-35 behandelt werden. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Diane®-35 (nach einer Einnahmepause von mindestens 4 Wochen) sollte das erhöhte Risiko einer venösen Thromboembolie berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Wenn die Einnahme einer Diane®-35-Tablette zur gewohnten Zeit vergessen wurde,

muss sie innerhalb von 12 Stunden nachgeholt werden. Alle darauf folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der kontrazeptive Schutz ist nicht eingeschränkt.

Wenn der Einnahmezeitpunkt um mehr als 12 Stunden überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr zuverlässig. Bei vergessener Tabletteneinnahme sind grundsätzlich 2 Punkte zu berücksichtigen:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um einen ausreichenden Konzeptionsschutz aufzubauen, d. h. eine Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialsystems zu erreichen, ist eine Tabletteneinnahme über 7 Tage erforderlich.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

Woche 1

Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barriermethode, zum Beispiel ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich am regulären einnahmefreien Intervall liegt.

Woche 2

Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, soll die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

Woche 3

Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls kann ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet werden. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung dennoch verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Frau wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Schutzmaßnahmen anwenden.

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die

Einnahme der restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d. h. zwischen den beiden Packungen soll kein einnahmefreies Intervall liegen. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

2. Es kann auch ein Abbruch der Einnahme aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden, an den sich ein einnahmefreies Intervall von bis zu 7 Tagen, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet, anschließen sollte. Danach wird mit der Tabletteneinnahme aus der neuen Blisterpackung begonnen.

Bei vergessener Einnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung im nächsten regulären einnahmefreien Intervall sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Ausbleiben der Entzugsblutung

Wenn die Entzugsblutung ausbleibt, soll die Anwendung bis zum sicheren Ausschluss einer Schwangerschaft nicht fortgesetzt werden.

Verhalten bei Zwischenblutungen

Bei Zwischenblutungen ist die Einnahme von Diane®-35 unbedingt fortzusetzen. Schmierblutungen sistieren meist von selbst oder können – ebenso wie die Zwischenblutungen in Menstruationsstärke (Durchbruchblutungen) – durch die zusätzliche Gabe von täglich 25–50 µg Ethinylestradiol (nicht jedoch über die letzte Tablette einer Packung Diane®-35 hinaus) innerhalb von 4–5 Tagen beseitigt werden.

Sollten Durchbruchblutungen nicht sistieren oder sich wiederholen, ist zum Ausschluss eines organischen Leidens eine eingehende Untersuchung mit Abrasio indiziert.

Das Gleiche gilt bei Schmierblutungen, die mehrere Zyklen nacheinander in unregelmäßigen Abständen oder erstmalig nach längerer Anwendung von Diane®-35 auftreten. In diesen Fällen werden die Blutungen meist durch organische Veränderungen und nicht durch das Präparat verursacht.

Verhalten bei Erbrechen oder schwerem Durchfall

Erbrechen oder schwerer Durchfall führen möglicherweise zu einer nicht vollständigen Aufnahme der Wirkstoffe. Zusätzliche andere, nichthormonale Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode) sind anzuwenden. Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall in den ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme der Tablette empfiehlt sich die unter Punkt 4.2 "Dosierung, Art und Dauer der Anwendung" genannte Vorgehensweise für vergessene Tabletten anzuwenden. Wenn die betroffene Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Leber

Nach dem Abklingen einer Virushepatitis (Normalisierung der Leberparameter) sollten etwa sechs Monate vergehen, bevor man Präparate wie Diane®-35 anwendet.

Zusätzliche Informationen zu bestimmten Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Diane®-35 darf nur nach der Menarche angewendet werden.

Geriatrische Patientinnen

Nicht zutreffend. Diane®-35 ist nach der Menopause nicht indiziert.

Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen

Diane®-35 ist kontraindiziert bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen, so lange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben. Siehe auch Abschnitt 4.3.

Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen

Diane®-35 wurde nicht speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Die zur Verfügung stehenden Daten geben keinen Hinweis für eine Anpassung der Behandlung in dieser Patientengruppe.

4.3 Gegenanzeigen

Präparate mit einer Estrogen-Gestagen-Kombination dürfen nicht beim Vorliegen einer der unten angeführten Umstände angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Störungen zum ersten Mal während der Einnahme des Kombinationspräparates auftreten, muss die Einnahme sofort abgebrochen werden.

- Gleichzeitige Anwendung eines anderen hormonalen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 4.1)
- Bestehende oder vorausgegangene Venenthrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Eigen- oder Familienanamnese mit bekannter, idiopathischer venöser Thromboembolie (VTE) (wobei sich die Familienanamnese auf eine VTE bereits im relativ jungen Alter bei einem Geschwister- oder Elternteil bezieht)
- Bestehende oder vorausgegangene Arterienthrombose (z. B. Myokardinfarkt) oder vorausgehende Erkrankungen (z. B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke)
- Bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult
- Vorhandensein schwerer oder mehrerer Risikofaktoren für eine Venen- oder Arterienthrombose (siehe Abschnitt 4.4) wie z. B.:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßsymptomen
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- Vererbte oder erworbene Prädisposition für eine Venen- oder Arterienthrombose wie z. B. Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
- Sichelzellenanämie

- Schwere Lebererkrankungen (auch Ausscheidungsstörungen wie Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom) solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Vorausgegangene oder bestehende (benigne oder maligne) Lebertumoren
- Diagnostisch ungeklärte vaginale Blutungen
- Migräne mit fokalen, neurologischen Störungen in der Anamnese
- Raucherinnen (siehe Abschnitt 4.4)
- Bekannte oder vermutete maligne Erkrankungen der Genitalorgane oder der Mammae, wenn diese durch Sexualhormone beeinflusst werden
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese
- Idiopathischer Schwangerschaftsikerus, schwerer Schwangerschaftspruritus oder Herpes gestationis in der Anamnese, Otosklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften
- Bestehender Schwangerschaftswunsch, Schwangerschaft, Stillzeit
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Diane®-35 soll nicht von Männern angewendet werden.

Diane®-35 ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diane®-35 besteht aus dem Gestagen Cyproteronacetat und dem Estrogen Ethinylestradiol und wird über 21 Tage eines monatlichen Zyklus verabreicht. Es hat eine ähnliche Zusammensetzung wie ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK).

Dauer der Anwendung

Die Zeit bis zur Linderung der Symptome beträgt mindestens drei Monate. Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig überprüfen, ob weiterhin ein Bedarf für die Behandlung besteht (siehe Abschnitt 4.2).

Liegt eine der nachstehend erwähnten Erkrankungen/Risikofaktoren vor, sollte der Nutzen der Anwendung von Diane®-35 gegen die möglichen Risiken für die Frau abgewogen und mit dieser diskutiert werden, bevor sie sich dazu entschließt, Diane®-35 anzuwenden. Bei einer Verschlimmerung/Exazerbation oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren sollte die Frau sich an ihren Arzt wenden. Der Arzt sollte dann entscheiden, ob die Anwendung von Diane®-35 beendet werden sollte.

Kreislaufkrankungen

- Die Anwendung von Diane®-35 birgt im Vergleich zur Nichtanwendung ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung von Diane®-35 durch eine Frau oder bei der erneuten Aufnahme

oder einem Wechsel nach einer mindestens einen Monat langen pillenfreien Zeit am größten. Eine venöse Thromboembolie kann in 1–2 % der Fälle tödlich verlaufen.

- Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz von VTE bei Anwenderinnen von Diane®-35 1,5- bis 2-mal so groß ist wie bei Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) und möglicherweise ähnlich dem Risiko für Desogestrel-/Gestoden-/Drospirenon-haltige KOK.
- Die Anwendergruppe von Diane®-35 umfasst wahrscheinlich Patientinnen, die ein angeborenes erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, wie z. B. aufgrund des polyzystischen Ovarialsyndroms.
- Epidemiologische Studien haben die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva außerdem mit einem erhöhten Risiko für eine arterielle (Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke) Thromboembolie in Verbindung gebracht.
- In sehr seltenen Fällen wurde bei Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva vom Auftreten einer Thrombose in anderen Blutgefäßen, z. B. Arterien und Venen der Leber, des Mesenteriums, der Niere, des Gehirns oder der Netzhaut berichtet.
- Als Symptome einer Venen- oder Arterienthrombose oder eines zerebrovaskulären Insults können die folgenden auftreten: ungewöhnliche unilaterale Beinschmerzen und/oder -schwellung; plötzliche starke Brustschmerzen, unabhängig davon, ob diese in den linken Arm ausstrahlen; plötzliche Atemnot; plötzlich einsetzender Husten; jegliche ungewöhnlichen, schweren, länger anhaltenden Kopfschmerzen; plötzlicher teilweiser oder vollständiger Verlust des Sehvermögens; Doppelsehen; schleppende Sprache oder Aphasie; Vertigo; Kollaps mit oder ohne fokalem Anfall; Schwäche oder sehr deutliches Taubheitsgefühl, die/das plötzlich eine Seite oder einen Teil des Körpers befällt; motorische Störungen; „akutes“ Abdomen.
- Das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse steigt mit:
 - zunehmendem Alter;
 - Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen, die älter als 35 Jahre sind, sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie Diane®-35 anwenden wollen);
 - positiver Familienanamnese (d. h. eine venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte Prädisposition vermutet wird, sollte die Frau zur Beratung an einen Facharzt überwiesen werden, bevor Sie eine Entscheidung in Bezug auf die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums trifft;
 - längerer Bettlägerigkeit, einer großen Operation, einer Beinoperation oder einem schweren Trauma. In diesen Situationen wird empfohlen, die Anwendung zu beenden (bei einer elektiven Operation mindestens vier Wochen im Voraus) und erst zwei Wochen nach der vollständigen Rückerlangung der Beweglichkeit

wieder aufzunehmen. Wenn die Anwendung von Diane®-35 nicht im Voraus abgesetzt wurde, ist eine Therapie mit einem Antithrombotikum in Erwägung zu ziehen;

- Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²).
- Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen zerebrovaskulären Insult steigt mit:
 - zunehmendem Alter;
 - Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen, die älter als 35 Jahre sind, sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie Diane®-35 anwenden wollen);
 - Dyslipoproteinämie;
 - Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²);
 - Hypertonie;
 - Migräne;
 - Herzklappenerkrankung;
 - Vorhofflimmern;
 - positiver Familienanamnese (Arterienthrombose bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte Prädisposition vermutet wird, sollte die Frau zur Beratung an einen Facharzt überwiesen werden, bevor sie eine Entscheidung in Bezug auf die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums trifft.
 - Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Kreislaufereignissen verbunden wurden, einschließlich Diabetes mellitus, systemischem Lupus erythematoses, hämolytisch-urämischem Syndrom, chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (z. B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellenanämie.
 - Das erhöhte Risiko für eine Thromboembolie im Wochenbett ist zu berücksichtigen (Informationen zu „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).
 - Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrades einer Migräne während der Anwendung von Diane®-35 (die möglicherweise Vorbote für ein zerebrovaskuläres Ereignis ist) kann ein Grund für das sofortige Absetzen von Diane®-35 sein.

Frauen, die Diane®-35 anwenden, sollten spezifisch darauf hingewiesen werden, sich bei möglichen Symptomen einer Thrombose an ihren Arzt zu wenden. Bei einer vermuteten oder bestätigten Thrombose ist Diane®-35 abzusetzen. Aufgrund der Teratogenität von Antikoagulantien (Kumarine) sollten geeignete Verhütungsmethoden verwendet werden.

Arterielle thromboembolische Ereignisse können lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen.

Es ist zu beachten, dass das Risiko einer Thrombose durch Synergieeffekte einzelner Risikofaktoren höher sein kann, wenn eine Kombination dieser Risikofaktoren vorliegt, oder ein Risikofaktor bei der Anwenderin verstärkt auftritt.

Diane®-35 sollte im Falle einer negativen Nutzen-/Risikobewertung nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tumoren

Der wichtigste Risikofaktor für ein Zervixkarzinom ist eine persistierende Infektion

mit dem humanen Papillomavirus (HPV). Einige epidemiologische Untersuchungen wiesen darauf hin, dass die Langzeitanwendung von Estrogen-Gestagen-Kombinationen dieses Risiko weiter erhöhen könnte. Allerdings wird kontrovers diskutiert, zu welchem Anteil diese Befunde Störfaktoren zuzuschreiben sind, wie etwa dem Zervixscreening und dem Sexualverhalten inklusive der Nutzung von Barrieremethoden.

Eine Metaanalyse, in die 54 epidemiologische Untersuchungen eingingen, ergab ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für Brustkrebs bei Frauen, die zurzeit Estrogen-Gestagen-Kombinationen anwenden. Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach dem Absetzen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen schrittweise wieder zurück. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die gegenwärtig oder in letzter Zeit Estrogen-Gestagen-Kombinationen genommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Diese Untersuchungen geben keinen Aufschluss über die Ursache. Das beobachtete erhöhte Risikoprofil kann auf eine frühzeitigere Diagnosestellung von Brustkrebs bei Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen dieser Arzneimittel oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Bei Frauen, die schon seit jeher Estrogen-Gestagen-Kombinationen einnehmen, befindet sich diagnostizierter Brustkrebs tendenziell in einem weniger fortgeschrittenen klinischen Stadium als der Brustkrebs, der bei Frauen, die noch nie Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption angewandt haben, diagnostiziert wird.

In seltenen Fällen sind nach Anwendung von Steroidhormonen, zu denen auch die in Diane[®]-35 enthaltenen Wirkstoffe gehören, gutartige, noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden, zu deren möglichen Komplikationen lebensgefährliche Blutungen in die Bauchhöhle gehören können. Wenn unklare Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Bösartige Tumoren können lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen.

Meningeom

Das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel) wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Cyproteronacetat berichtet, insbesondere bei hohen Dosen von 25 mg pro Tag und darüber sowie bei längerer Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Wenn bei einem Patienten die Diagnose Meningeom gestellt wird, muss jedes cyproteronacetathaltige Arzneimittel, einschließlich Diane-35, vorsichtshalber abgesetzt werden.

Sonstige Erkrankungen

Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis haben, wenn sie Estrogen-Gestagen-Kombinationen einnehmen.

Obwohl bei vielen Frauen, die Estrogen-Gestagen-Kombinationen (wie z.B. KOK oder Diane[®]-35) einnehmen, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Wenn sich jedoch während der Anwendung von Diane[®]-35 eine anhaltende klinisch relevante Hypertonie entwickelt, dann sollte die Einnahme von Diane[®]-35 unterbrochen werden und die Hypertonie behandelt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme von Diane[®]-35 wieder begonnen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung einer Estrogen-Gestagen-Kombination auftreten bzw. sich verschlechtern. Jedoch konnte ein Zusammenhang mit der Anwendung von Estrogen-Gestagen-Kombinationen nicht bewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; otosklerosebedingte Schwerhörigkeit, Epilepsie.

Exogen zugeführte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Anwendung von Diane[®]-35 erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidal Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus macht das Absetzen von Diane[®]-35 erforderlich.

Obwohl Estrogen-Gestagen-Kombinationen einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Therapieregimes bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte Estrogen-Gestagen-Kombinationen anwenden (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol). Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden, während sie Diane[®]-35 einnehmen.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden mit der Anwendung von Estrogen-Gestagen-Kombinationen assoziiert.

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit dieser Veranlagung sollten sich während der

Einnahme von Diane[®]-35 nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Diane[®]-35 kann reduziert werden, wie z. B. im Falle einer vergessenen Tabletteneinnahme (Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Störungen (Abschnitt 4.2) oder bei bestimmter begleitender Medikation (Abschnitt 4.5).

Unregelmäßige Blutungen

Bei allen Präparaten mit einer Estrogen-Gestagen-Kombination kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen.

Es ist möglich, dass es bei einigen Anwenderinnen in dem Tabletten-freien Intervall (7-tägige Einnahmepause) zu keiner Entzugsblutung kommt. Wenn das Diane[®]-35 wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme von Diane[®]-35 jedoch vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Entzugsblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung von Diane[®]-35 fortgesetzt wird.

Diane[®]-35 enthält 31 mg Lactose-Monohydrat und 19 mg Sucrose pro Tablette. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- oder Fructose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Diane[®]-35 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen gleichzeitig verordneter Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen überprüft werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Diane[®]-35

Wechselwirkungen können mit Wirkstoffen auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, was die Clearance der Sexualhormone erhöhen und zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirksamkeit führen kann.

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann der enzyminduzierende Effekt noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Frauen, die mit einem solchen Arzneimittel behandelt werden, sollten während dieser Zeit zusätzlich zu Diane[®]-35 eine Barrieremethode anwenden. Die Barrieremethode sollte während der Zeit der Einnahme der Begleitmedikation und noch 28 Tage darüber hinaus angewendet werden. Geht die Verwendung einer zusätzlichen Barrieremethode über das Ende der Tabletten in der Diane[®]-35 Packung hinaus, dann sollte die Einnahme aus der nächsten Diane[®]-35 Packung, ohne die übliche 7-tägige Unterbrechung, angeschlossen werden.

Substanzen, die die Clearance von Diane[®]-35 erhöhen (verminderte Wirksamkeit von Diane[®]-35 durch Enzym-Induktion)

z. B. Barbiturate, Rifampicin, und Antiepileptika (wie Barbexaclon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon) und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramamat, Felbamat, Giseofulvin und Johanniskraut (*Hypericum*)-haltige Arzneimittel.

Substanzen mit unterschiedlicher Auswirkung auf die Clearance von Diane[®]-35

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Diane[®]-35 können viele HIV/HCV-Protease-Inhibitoren und Nicht-nukleoside Reverse-Transkriptase-Inhibitoren zu einer Erhöhung oder Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Estrogen oder Gestagen führen. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Substanzen, die die Clearance von Estrogen-Gestagen-Kombinationen reduzieren (Enzymhemmer):

Die klinische Relevanz von potenziellen Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist unbekannt.

Eine gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Hemmern kann die Plasmakonzentration von Estrogenen oder Gestagenen oder beiden erhöhen.

Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag hat bei gleichzeitiger Kombination mit einem hormonellen Verhütungsmittel, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, gezeigt, dass die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol jeweils um das 1,4 bis 1,6fache ansteigt.

Einfluss von Estrogen-Gestagen-Kombinationen auf andere Arzneimittel

Estrogen-Gestagen-Kombinationen wie Diane[®]-35 können den Metabolismus bestimmter anderer Arzneimittel beeinflussen. Demzufolge können Plasmaspiegel und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Cyclosporin) oder erniedrigt werden (z. B. Lamotrigin).

Der Bedarf an Antidiabetika kann sich durch Beeinflussung der Glucosetoleranz ändern.

Klinische Daten legen nahe, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, wodurch es zu einer schwachen (z. B. Theopyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidine) Erhöhung in deren Plasmakonzentration kommt.

Pharmakodynamische Interaktionen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Diane[®]-35-Anwenderinnen müssen daher zu einer alternativen Verhütungsmethode

wechseln (z. B. Verhütung mit einem reinen Gestagenpräparat oder nicht-hormonelle Methoden), bevor die Therapie mit diesen Arzneimittel-Kombinationen gestartet wird. Diane[®]-35 kann 2 Wochen, nachdem die Einnahme dieser Arzneimittel-Kombinationen beendet wurde, wieder angewendet werden.

Sonstige Wechselwirkungen

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von Präparaten wie Diane[®]-35 kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen. Das schließt die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Transport-) Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, von Parametern des Kohlenhydratstoffwechsels, der Blutgerinnung und der Fibrinolyse ein. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

Hinweis

Diane[®]-35 darf nicht mit Arzneimitteln, die zum Zweck der hormonellen Empfängnisverhütung angewendet werden, kombiniert werden; solche sind ggf. vor Beginn der Therapie mit Diane[®]-35 abzusetzen (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft ist auszuschließen. Diane[®]-35 ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Tritt unter der Anwendung von Diane[®]-35 eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Die vorausgegangene Einnahme von Diane[®]-35 ist jedoch kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch.

Stillzeit

Diane[®]-35 ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Cyproteronacetat geht in die Muttermilch über. Etwa 0,2 % der maternalen Dosis können auf den gestillten Säugling übertragen werden, was einer Dosis von etwa 1 µg/kg entspricht.

Während der Laktationsphase können etwa 0,02 % der täglichen maternalen Dosis an Ethinylestradiol über die Muttermilch vom Neugeborenen aufgenommen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

4.8.1. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei Diane[®]-35 sind Übelkeit, Bauchschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, depressive Stimmung, Stimmungsschwankungen, Brustschmerzen, Brustspannungen. Diese treten in $\geq 1\%$ bis $< 10\%$ der Anwenderinnen auf.

Bei allen Frauen, die Diane[®]-35 anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien (siehe Abschnitt 4.4).

4.8.2 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen über die Anwenderinnen von Diane[®]-35 berichteten, für die aber ein Zusammenhang mit Diane[®]-35 weder bestätigt noch widerlegt ist, sind:

(s. Tabelle auf Seite 6)

4.8.3 Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombination (wie z. B. kombinierte orale Kontrazeptiva) wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ erläutert werden:

- Venöse Thromboembolien,
- Arterielle Thromboembolien,
- Hypertonie,
- Lebertumore (benigne oder maligne),
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von diesen Estrogen-Gestagen-Kombinationen nicht eindeutig nachgewiesen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Uterusmyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus,
- Chloasma,
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können die Unterbrechung der Einnahme erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Die Kausalität mit der Anwendung der Arzneimittel ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Sollten sich bei Frauen, die unter Hirsutismus leiden, die Symptome in der letzten Zeit wesentlich verschlechtert haben, müssen die Ursachen hierfür (androgenproduzierender Tumor, Störungen der Enzyme der Nebennierenrinde) differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen mit anderen Arzneimitteln (enzyminduzierende Arzneimittel) auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen			
	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich < 1/100 bis ≥ 1/1000	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1000	Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenintoleranz	
Gefäßerkrankungen			Thromboembolie	Erhöhung des Blutdrucks
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen	Exazerbation der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		
Psychiatrische Erkrankungen	depressive Stimmung, Stimmungsschwankungen	Beeinflussung der Libido		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Brustspannungen, Zwischenblutungen	Hypertrophie der Brust	Brustdrüsensekretion, vaginaler Ausfluss	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Urtikaria, Chloasma	Erythema nodosum, Erythema multiforme	

Einfluss auf klinisch-chemische Normalwerte

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit kann sich erhöhen, ohne dass eine Krankheit vorliegt. Auch ein Ansteigen der Serumkupfer- und Serumeisenwerte sowie der alkalischen Leukozytenphosphatase wurde beschrieben.

Andere Stoffwechselfunktionen

Vereinzelt kann es zu Störungen des Folsäure- und Tryptophanstoffwechsels kommen.

Diane®-35 hat aufgrund seiner Zusammensetzung bei regelmäßiger Einnahme eine empfängnisverhütende Wirkung. Unregelmäßige Einnahme von Diane®-35 kann zu Zyklusunregelmäßigkeiten führen. Die regelmäßige Einnahme von Diane®-35 ist sehr wichtig, damit sowohl Zyklusunregelmäßigkeiten als auch eine Schwangerschaft (wegen eines möglichen Einflusses von Cyproteronacetat auf ein entstehendes Kind) verhindert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Erfahrungen zur Überdosierung beim Menschen liegen nicht vor. Ausgehend von den mit Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption gesammelten allgemeinen Erfahrungen können in einem solchen Fall eventuell Symptome auftreten wie Übelkeit, Erbrechen und unerwartete Blutungen. Vaginale Blutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel

einnehmen. Es gibt kein Antidot; falls nötig, erfolgt eine symptomatische Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antandrogene und Estrogene
ATC-Code: G03HB

Die Haarfollikelaltdrüse ist androgensensitiv. Akne und Seborrhö beruhen u. a. auf einer gestörten Talgdrüsenfunktion, hervorgerufen durch eine erhöhte periphere Empfindlichkeit oder erhöhter Androgenwerte im Plasma. Beide Wirkstoffe in Diane®-35 haben einen positiven Therapieeffekt. Cyproteronacetat verdrängt kompetitiv Androgene am Erfolgsorgan und hebt damit die Androgenwirkung auf. Durch einen antigonadotropen Effekt wird die Androgenkonzentration im Plasma gesenkt. Dieser Effekt wird durch Ethinylestradiol verstärkt, das zu einer Up-Regulation des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) führt. Im Plasma frei verfügbares Androgen wird reduziert.

Die Behandlung mit Diane®-35 führt gewöhnlich nach 3 bis 4 Monaten zur Heilung der Effloreszenzen der Akne. Die Fettigkeit von Haut und Haaren verschwindet früher. Androgenbedingter Haarverlust wird ebenfalls verringert. In der Behandlung des Hirsutismus der Frau muss darauf hingewiesen werden, dass dieser Effekt nur langsam eintritt. Eine erkennbare Wirkung tritt erst nach einigen Monaten auf.

Cyproteronacetat ist auch ein starkes Gestagen, das in der kombinierten Anwendung mit Ethinylestradiol eine kontrazeptive Wirkung besitzt. Sie beruht auf dem Zusammenspiel zentraler und peripherer Mechanismen, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderungen des Zervixsekrets anzusehen sind. Darüber hinaus bietet das Endometrium infolge der

morphologischen und enzymatischen Veränderungen äußerst ungünstige Verhältnisse für eine Nidation.

Der Konzeptionsschutz beginnt mit dem ersten Einnahmetag.

Meningeom

Basierend auf einer französischen epidemiologischen Kohortenstudie wurde eine kumulative, dosisabhängige Beziehung zwischen Cyproteronacetat und Meningeomen beobachtet. Diese Studie basierte auf Daten der französischen Krankenkasse (CNAM) und umfasste eine Population von 253.777 Frauen, die Tabletten mit 50–100 mg Cyproteronacetat einnahmen. Die Inzidenz eines mittels Operation oder Strahlentherapie behandelten Meningeoms wurde zwischen Frauen, die hochdosiertem Cyproteronacetat (kumulative Dosis ≥ 3 g) und Frauen, die lediglich einer geringen Exposition gegenüber Cyproteronacetat ausgesetzt waren (kumulative Dosis < 3 g), verglichen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und dem Auftreten gezeigt.

Siehe Tabelle auf Seite 7

Eine kumulative Dosis von beispielsweise 12 g kann einem Behandlungsjahr mit 50 mg/Tag für 20 Tage pro Monat entsprechen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cyproteronacetat (CPA)

Resorption

CPA wird nach oraler Gabe über einen weiten Dosisbereich vollständig resorbiert. Die Einnahme von Diane®-35 führt nach 1,6 Stunden zu einem maximalen Serumspiegel von 15 ng CPA/ml.

Die absolute Bioverfügbarkeit von CPA beträgt 88 %. Die relative Bioverfügbarkeit von CPA aus Diane®-35, verglichen mit einer

Kumulative Dosis von Cyproteronacetat	Inzidenzrate (in Patienten-Jahren)	HR _{adj} (95 % KI) ^a
Leicht exponiert (< 3 g)	4,5/100.000	Ref.
Exponiert zu ≥ 3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0 – 11,1]
12 bis 36 g	26/100.000	6,4 [3,6 – 11,5]
36 bis 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8 – 22,2]
mehr als 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8 – 43,5]

^a Adjustiert nach Alter als zeitabhängige Variable und Estrogen bei Anwendungsbeginn

wässrigen Mikrokristallsuspension, betrug 109 %.

Verteilung

CPA liegt im Serum nahezu ausschließlich in proteingebundener Form vor. Etwa 3,5–4,0 % des CPA liegen in freier Form vor, der verbleibende Rest wird an Albumin gebunden. Eine Bindung des CPA an sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) ist nicht nachweisbar, daher nehmen Veränderungen in der SHBG-Konzentration hervorgerufen durch Ethinylestradiol auch keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPA.

Metabolismus

CPA wird über verschiedene Abbauewege metabolisiert, unter anderem über Hydroxylierungs- und Konjugationsschritte. Der Hauptmetabolit im Humanplasma ist das 15β-Hydroxy-CPA.

Elimination

Die Serumkonzentrationen sinken in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 0,8 Stunden und 2,3 Tagen ab. Die Clearance von CPA aus Serum beträgt 3,6 ml · min⁻¹ · kg⁻¹. Ein Teil der verabreichten Dosis an CPA wird unverändert über die Galle ausgeschieden. Der überwiegende Dosisanteil wird in Form von Metaboliten über die Niere und die Galle in einem Verhältnis von 3 : 7 mit einer Halbwertszeit von 1,9 Tagen ausgeschieden. Die Elimination der Metabolite aus dem Plasma erfolgt mit einer vergleichbaren Geschwindigkeit (Halbwertszeit von 1,7 Tagen).

Steady-State-Bedingungen

Aufgrund der langen terminalen Halbwertszeit der Elimination des CPA aus Serum ist bei täglicher Einnahme innerhalb eines Behandlungszyklus eine Kumulation von CPA im Serum zu erwarten. Mittlere maximale Serumspiegel nehmen von 15 ng/ml (Tag 1) auf 21 ng/ml bzw. 24 ng/ml am Ende des 1. bzw. 3. Behandlungszyklus zu. Steady-State-Bedingungen werden nach etwa 10 Tagen erreicht. Während einer Langzeitbehandlung kumuliert CPA im Laufe der Behandlungszyklen um etwa den Faktor 2–2,5.

Rauchen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPA.

Ethinylestradiol (EE₂)

Resorption

Oral verabreichtes EE₂ wird rasch und vollständig resorbiert. Nach einmaliger Einnahme von Diane®-35 werden nach 1,7 Stunden maximale EE₂-Spiegel von etwa 80 pg/ml gefunden.

Die relative Bioverfügbarkeit von EE₂ aus Diane®-35, bezogen auf eine wässrige Mikrokristallsuspension, war nahezu vollständig.

Verteilung

Für EE₂ wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von etwa 5 l/kg ermittelt.

EE₂ wird in hohem Ausmaß, aber nicht spezifisch, an Serumalbumin gebunden. 2 % der Substanz liegen in freier Form vor.

Die Bioverfügbarkeit von EE₂ kann durch andere Arzneistoffe in beiden Richtungen verändert werden. Es gibt jedoch keine Interaktion mit hohen Dosen von Vitamin C. Bei wiederholter Einnahme induziert EE₂ die hepatische Synthese von SHBG und kortikosteroidbindendem Globulin (CBG). Das Ausmaß der SHBG-Induktion ist jedoch abhängig von der chemischen Struktur und der Dosis des gleichzeitig verabreichten Gestagens. Unter der Behandlung mit Diane®-35 wurde ein Anstieg der SHBG-Spiegel von etwa 100 nmol/l auf 300 nmol/l und der CBG-Spiegel von etwa 50 µg/ml auf 95 µg/ml beobachtet.

Metabolismus

Während der Resorption und der ersten Passage durch die Leber wird EE₂ metabolisiert, woraus sich eine verminderte absolute und variable orale Bioverfügbarkeit ergibt. Für EE₂ wurde eine metabolische Clearance aus Plasma von etwa 5 ml/min/kg ermittelt.

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Hemmer von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein Mechanismus-basierender Hemmer von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2.

Elimination

Die EE₂-Konzentrationen sinken im Plasma in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 1–2 Stunden und ca. 20 Stunden ab. Aus analytischen Gründen können diese Parameter nur nach Verabfolgung höherer Dosen berechnet werden.

Unverändertes EE₂ wird nicht ausgeschieden. Die Metabolite von EE₂ werden über die Niere und Galle in einem Verhältnis von 4 : 6 mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Tag ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Entsprechend der terminalen Halbwertszeit der Disposition von EE₂ aus dem Serum und der täglichen Einnahme beobachtet man gegenüber der Einmalgabe einen Anstieg der EE₂-Konzentration um 30–40 %, wobei nach 3–4 Tagen ein Plateau erreicht wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ethinylestradiol

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol ist gut bekannt. Präklinische Daten zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen, außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

Cyproteronacetat

Systemische Toxizität

Aus Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe ergaben sich keine Hinweise auf spezifische Risiken bei der Anwendung von Diane®-35.

Reproduktionstoxizität, Teratogenität

Die Gabe von Cyproteronacetat während der hormonsensiblen Differenzierungsphase der Genitalorgane verursacht nach hohen Dosierungen bei männlichen Feten Feminisierungserscheinungen. Die Beobachtung von männlichen Neugeborenen, die intrauterin gegenüber Cyproteronacetat exponiert waren, hat keine Feminisierungserscheinungen ergeben. Dennoch ist die Schwangerschaft eine Kontraindikation für die Anwendung von Diane®-35. Untersuchungen zur embryofetalen Entwicklungstoxizität mit der Kombination beider Wirkstoffe ergaben für eine Behandlung während der Organogenese (Behandlungsende vor Abschluss der Differenzierung der äußeren Geschlechtsorgane) keine Hinweise auf ein teratogenes Potential, das über die bekannte Beeinflussung der Differenzierung des männlichen Genitraktes hinausginge.

Genotoxizität, Karzinogenität

Die Prüfung von Cyproteronacetat in einer anerkannten Standard-Testbatterie ergab keinen Hinweis auf eine mutagene Wirkung. In weiteren Untersuchungen führte Cyproteronacetat jedoch zu DNA-Adduktbildung (und Anstieg der Reparatursynthese) in Leberzellen von Ratten, Affen und Menschen.

Diese DNA-Adduktbildung wurde unter Expositionsbedingungen beobachtet, die bei empfohlener therapeutischer Dosierung auftreten könnten. Eine Folge der In-vivo-Behandlung war eine erhöhte Inzidenz fokaler, möglicherweise präneoplastischer Leberzellherde mit veränderter Enzymexpression in weiblichen Ratten.

Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist derzeit ungewiss. Die bisherige klinische Erfahrung weist nicht auf erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beim Menschen hin.

Untersuchungen zur Tumorigenität an Nagern ergaben für Cyproteronacetat keine im Vergleich zu anderen Steroidhormonen prinzipiell abweichenden Befunde. Dennoch muss daran gedacht werden, dass Sexualsteroidoide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Insgesamt ergeben sich aus diesen Resultaten keine Bedenken für die Anwendung von Diane®-35 beim Menschen, sofern das Präparat für die angegebenen Indikationen und in den empfohlenen Dosen verabreicht wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- Povidon K 25
- Talkum
- Magnesiumstearat

Hülle:

Sucrose
 Povidon K 90
 Macrogol 6000
 Calciumcarbonat (E 170)
 Talkum
 Glycerol 85 % (E 422)
 Titandioxid (E 171)
 Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
 Montanglycolwachs.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium Blister mit
 21 überzogenen Tabletten
 3 × 21 überzogenen Tabletten
 6 × 21 überzogenen Tabletten

in Kalenderpackungen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Jenapharm GmbH & Co. KG
 Otto-Schott-Straße 15
 07745 Jena
 Telefon: 03641 - 87 97 444
 Telefax: 03641 - 87 97 49 444
 E-Mail-Adresse:
 frauengesundheit@jenapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

347.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

1. Oktober 1985

Datum der Verlängerung der Zulassung:

23. Januar 2002

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt