

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diane-35, omhulde tabletten 2,0 mg / 0,035 mg

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diane-35 bevat per tablet 2,0 mg cyproteronacetaat en 0,035 mg ethinylestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect: 19 mg sacharose en 30 mg lactose per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van matige tot ernstige acne gerelateerd aan androgene gevoeligheid (met of zonder seborroe) en/of hirsutisme bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Voor de behandeling van acne mag Diane-35 alleen worden gebruikt nadat lokale therapie of systemische antibioticabehandeling heeft gefaald.

Omdat Diane-35 ook een hormonaal anticonceptivum is, mag het niet worden gebruikt in combinatie met andere hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.3).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Dosering

Diane-35 remt de ovulatie en beschermt daardoor tegen zwangerschap. Patiënten die Diane-35 gebruiken, moeten daarom niet aanvullend nog een hormonaal anticonceptivum gebruiken, omdat de patiënt dan aan een te hoge dosis hormonen wordt blootgesteld hetgeen voor een adequate anticonceptie niet nodig is.

Hoe wordt Diane-35 ingenomen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zonedig met wat vloeistof, in de volgorde die op de strip staat aangegeven. Gedurende 21 dagen moet dagelijks steeds één tablet worden ingenomen. Daarna volgt een periode van 7 dagen waarin geen tabletten worden ingenomen. Tijdens deze periode treedt doorgaans een onttrekkingsbloeding op. Deze bloeding begint meestal op de tweede of derde dag na de laatste tablet en is niet altijd voorbij op de dag waarop met de volgende strip wordt begonnen.

Duur van het gebruik

De duur van het gebruik hangt af van de ernst van het klinisch beeld. Het duurt minimaal drie maanden voordat de symptomen worden verlicht. De noodzaak om het gebruik voort te zetten dient periodiek door de behandelend arts te worden geëvalueerd.

Hoe beginnen met Diane-35?

Geen voorafgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum (in de voorafgaande maand)

De eerste tablet dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus te worden ingenomen (d.i. op de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag te beginnen maar in dat geval wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

Overschakelen van een combinatie-OAC, vaginale ring of een anticonceptiepleister

De vrouw dient bij voorkeur te beginnen met Diane-35 op de dag na inname van de laatste hormoonbevattende tablet van het voorafgaande OAC, maar uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode (of de laatste hormoonvrije tablet) van het voorafgaande OAC. Wanneer een vaginale ring of een anticonceptiepleister is gebruikt, dient de vrouw met het gebruik van Diane-35 te beginnen bij voorkeur op de dag van verwijdering, maar niet later dan op de dag waarop een nieuwe ring zou moeten worden ingebracht of een nieuwe pleister geplakt zou moeten worden.

Overschakelen van een progestageenmethode (OAC met alleen een progestageen, injectiepreparaat, implantaat) of progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag overschakelen van een OAC met alleen een progestageen wanneer zij wil (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar moet in al deze gevallen geadviseerd worden om tijdens de eerste 7 dagen van de tablet-inname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw mag direct beginnen; in dit geval hoeven geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen.

Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

Aangeraden wordt om te starten tussen de 21^e en 28^e dag na de partus. Als een vrouw later begint, dan wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Mocht in deze situatie inmiddels geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet eerst een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met het OAC begint.

Wat te doen na het vergeten van tabletten?

Als een tablet **minder dan 12 uur te laat** is ingenomen is de anticonceptieve werking niet verminderd. De vrouw moet deze tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt en op het gebruikelijke tijdstip verdergaan met de resterende tabletten.

Als de tablet **meer dan 12 uur te laat** is ingenomen, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. Het beleid dient dan te worden bepaald op geleide van de volgende basisregels:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.
2. Tabletten moeten 7 dagen zonder onderbreking worden ingenomen om de hypofyse-ovariumas voldoende te onderdrukken.

Derhalve kunnen in de klinische praktijk de volgende adviezen worden gegeven:

Eerste week

- De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten.
Bovendien dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen na het vergeten aanvullend een barrièremiddel te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de week vóór het vergeten van de tabletten dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en deze tabletten korter na het tabletvrije interval zijn vergeten.

Tweede week

- De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Als de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de éérste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Als de vrouw echter meer dan 1 tablet is vergeten, moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

Derde week

- Vanwege de naderende 7-daagse tabletvrije periode dreigt het gevaar van verminderde betrouwbaarheid. Door het aanpassen van het tabletinnameschema kan echter worden voorkomen dat de contraceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert. Bij het opvolgen van één van de volgende twee adviezen is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig, mits de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet allemaal correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zij het eerste van de hierna gegeven adviezen volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel gebruiken.
 1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten en moet na de laatste tablet meteen doorgaan met de volgende strip, m.a.w. er mag geen onderbreking zijn tussen de strips. De vrouw heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot aan het einde van de tweede strip maar er kan wel enig bloedverlies ('doorbraakbloeding' of 'spotting') optreden tijdens het gebruik van deze strip.
 2. De vrouw mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van tabletten uit de huidige strip. Ze kan dan een tabletvrije periode van maximaal 7 dagen inlassen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten, en na die periode doorgaan met de volgende strip.

Als een vrouw na het vergeten van tabletten geen onttrekkingsbloeding heeft in de eerstvolgende normale tabletvrije periode dan moet rekening worden gehouden met een eventuele zwangerschap.

Advies in het geval van gastro-intestinale stoornissen

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bijv. overgeven of diarree), kan de absorptie gestoord zijn en dienen aanvullende anticonceptiemiddelen te worden gebruikt.

Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet, moet er zo snel mogelijk een nieuwe (vervangende) tablet worden ingenomen. De nieuwe tablet moet binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van tabletinname worden genomen als dit mogelijk is. Als er echter meer dan 12 uur is verstreken, geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat in rubriek 4.2 onder 'Wat te doen na het vergeten van tabletten?' is gegeven.

Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere strip nemen.

De maandelijkse bloeding uitstellen of blijvend naar een andere dag verplaatsen

Om een maandelijkse bloeding een keer uit te stellen dient de vrouw zonder een tabletvrije periode door te gaan met de volgende strip. Naar gelang haar wens kan zij met deze strip een aantal dagen of tot het einde doorgaan. Tijdens de verlenging kan doorbraakbloeding of spotting optreden. Na de gebruikelijke tabletvrije periode van 7 dagen wordt de reguliere inname van Diane-35 hervat.

Als een vrouw de begindag van haar menstruatie blijvend wil veranderen kan men haar aanraden om haar eerstvolgende tabletvrije periode te verkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter de tabletvrije periode wordt, des te groter wordt ook de kans op het uitblijven van de onttrekkingsbloeding en het optreden van doorbraakbloeding of spotting tijdens het gebruik van de volgende strip (vergelijkbaar met het uitstellen van de menstruatie).

Speciale populaties

Kinderen en adolescenten

Diane-35 is alleen geïndiceerd na de menarche.

Oudere patiënten

Niet van toepassing. Diane-35 is niet geïndiceerd na de menopauze.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Diane-35 is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leveraandoeningen zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn (zie rubriek 4.3).

Patiënten met nierfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek verricht bij patiënten met nierinsufficiëntie. De beschikbare data geven geen aanleiding tot een verandering van behandeling voor deze patiëntengroep.

4.3 Contra-indicaties

Diane-35 bevat (net als combinatie-OAC's) een progestageen en een oestrogeen hormoon en mag daarom (net als combinatie-OAC's) niet worden gebruikt in aanwezigheid van een van de hieronder vermelde aandoeningen of situaties. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van Diane-35 dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestaakt.

- Gelijktijdig gebruik van een ander hormonaal anticonceptivum (zie rubriek 4.1)
- Manifeste of eerder doorgemaakte veneuze trombose (diep veneuze trombose, longembolie)
- Manifeste of eerder doorgemaakte arteriële trombose (zoals myocardinfarct) of prodromale aandoeningen (zoals angina pectoris en 'transient ischaemic attack')
- Manifest of eerder doorgemaakt cerebrovasculair accident
- Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
- Aanwezigheid van (een) ernstige of meervoudige risicofactor(en) voor veneuze of arteriële trombose (zie rubriek 4.4), zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dyslipoproteïnemie
- Erfelijke of verworven predispositie voor veneuze of arteriële trombose, zoals APC-resistentie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne-C-deficiëntie, proteïne-S-deficiëntie, hyperhomocysteinemie en antifosfolipide-antilichamen (anticardiolipinen-antilichamen, lupus anticoagulans)
- Pancreatitis of een voorgeschiedenis daarvan, indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne)
- Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom
- Zwangerschap en lactatie

- Ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen van de geslachtsorganen, de mammae, of de lever, of een vermoeden ervan
- Vaginale bloedingen van onbekende oorsprong
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Diane-35 is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diane-35 is niet geschikt voor de behandeling van mannen.

Diane-35 is samengesteld uit het progestageen cyproteronacetaat en het oestrogeen ethinylestrodiol en moet gedurende 21 dagen per maandelijkse cyclus worden ingenomen gevolgd door 7 dagen waarin geen tabletten worden ingenomen. De samenstelling ervan is vergelijkbaar met die van een gecombineerd oraal anticonceptivum (combinatie-OAC).

Duur van het gebruik

Het duurt minimaal drie maanden voordat de symptomen worden verlicht. De noodzaak om de behandeling voort te zetten dient periodiek door de behandelend arts te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.2).

Waarschuwingen

Indien er sprake is van een van de hierna vermelde aandoeningen/risicofactoren, moeten in elk individueel geval de voordelen en de risico's van Diane-35 tegen elkaar worden afgewogen en met de vrouw worden besproken voordat zij besluit Diane-35 te gaan gebruiken. In geval van verergering, exacerbatie of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren moet de vrouw contact opnemen met haar arts. De arts dient dan te beslissen of het gebruik van Diane-35 moet worden gestaakt.

Circulatiestoornissen

- Het gebruik van Diane-35 brengt een verhoogd risico van veneuze trombo-embolische aandoeningen (VTE) met zich mee, in vergelijking met geen gebruik. Dit verhoogde risico op VTE is het hoogst gedurende het eerste jaar dat een vrouw Diane-35 gebruikt of wanneer zij het gebruik opnieuw start of van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum overschakelt na een pilvrije periode van ten minste één maand. Veneuze trombo-embolie kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.
- Epidemiologische studies hebben aangetoond dat de incidentie van VTE bij gebruiksters van Diane-35 1,5 tot 2 maal hoger is dan bij gebruiksters van orale anticonceptiva (OAC's) die levonorgestrel bevatten, en mogelijk vergelijkbaar is met het risico van OAC's die desogestrel / gestodeen / drospirenon bevatten.
- Het is waarschijnlijk dat er in de groep gebruiksters van Diane-35 patiënten zitten met een inherent verhoogd cardiovasculair risico, bijvoorbeeld geassocieerd met polycysteus ovariumsyndroom.
- Epidemiologische onderzoeken hebben het gebruik van hormonale anticonceptiva ook in verband gebracht met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolische aandoeningen (myocardinfarct, transient ischaemic attack). Arteriële trombo-embolie kan in zeldzame gevallen een dodelijke afloop hebben.
- In uiterst zeldzame gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van hormonale anticonceptiva, bijv. in hepatische, mesenterische, renale, cerebrale of retinale venen en arteriën.

- De volgende verschijnselen kunnen symptomen zijn van veneuze of arteriële trombose of van een cerebrovasculair accident: ongewone unilaterale pijn en/of zwelling van het been; plotselinge hevige pijn in de borst, al of niet uitstralend naar de linkerarm; plotselinge ademnood; plotseling optredend hoesten; elke ongewone, ernstige, langdurige hoofdpijn; plotseling partieel of volledig verlies van het gezichtsvermogen; diplopie; moeite met praten of afasie; vertigo; collaps met of zonder focale epilepsie; zwakte of zeer duidelijke verdoofdheid die zich plotseling aan één zijde of één deel van het lichaam manifesteert; motorische stoornissen; acute buik.
- Het risico van veneuze trombo-embolische voorvallen neemt toe:
 - met toenemende leeftijd
 - door roken (bij meer roken en stijgende leeftijd is het risico nog hoger, in het bijzonder bij vrouwen ouder dan 35 jaar. Vrouwen ouder dan 35 jaar dienen het dringende advies te krijgen niet te roken als zij Diane-35 willen gebruiken)
 - bij een positieve familieanamnese (d.w.z. ooit optreden veneuze trombo-embolie op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraadsfamilielid). Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een hormonaal anticonceptivum
 - bij langdurige immobilisatie, zware operaties, operaties aan de benen of groot trauma. In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Diane-35 niet vooraf is gestaakt.
 - bij obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m²)
 - en mogelijk ook bij spontane oppervlakkige flebitis en varicosis.
Over een mogelijke rol hiervan met betrekking tot het ontstaan of bevorderen van diepe veneuze trombose bestaat geen consensus.
- Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of op een cerebrovasculair accident stijgt:
 - met toenemende leeftijd
 - bij roken (bij meer roken en stijgende leeftijd is het risico nog hoger, in het bijzonder bij vrouwen ouder dan 35 jaar. Vrouwen ouder dan 35 jaar dienen het dringende advies te krijgen niet te roken als zij Diane-35 willen gebruiken)
 - bij dyslipoproteïnemie
 - bij obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m²)
 - bij hypertensie
 - bij migraine
 - bij hartklepaandoeningen
 - bij atriumfibrilleren
 - bij een positieve familieanamnese (d.w.z. ooit opgetreden arteriële trombose op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraadsfamilielid). Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een hormonaal anticonceptivum
- Andere medische aandoeningen die in verband gebracht zijn met bijwerkingen van de bloedsomloop, met inbegrip van diabetes mellitus, systemische lupus erythematoses, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (bijv. ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelanemie.
- Er moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie in het puerperium (zie voor informatie over ‘Zwangerschap en borstvoeding’, rubriek 4.6).
- Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van Diane-35 (die prodromaal kan zijn voor een cerebrovasculair accident) kan een reden zijn om onmiddellijk met Diane-35 te stoppen.

Vrouwen die Diane-35 gebruiken, dienen er specifiek op te worden gewezen dat ze bij mogelijke symptomen van trombose contact moeten opnemen met hun arts. In geval van vermoede of bevestigde trombose dient het gebruik van Diane-35 te worden gestaakt. Er dient adequate anticonceptie te worden ingesteld vanwege de teratogeniciteit van antistollingstherapie (coumarines).

Tumoren

- De belangrijkste risicofactor voor cervixcarcinoom is een persisterende humaan papilloma virus (HPV) infectie. Sommige epidemiologische studies hebben laten zien dat langdurig gebruik van combinatie-OAC's verder zou kunnen bijdragen aan dit toegenomen risico, maar er blijft een discussie bestaan over de mate waarin deze bevindingen toegeschreven kunnen worden aan versturende variabelen, zoals baarmoederhalsonderzoek en seksueel gedrag inclusief het gebruik van barrièremiddelen.
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Overigens is er een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt. Het waargenomen verhoogde risicopatroom zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker in combinatie-OAC-gebruiksters, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide.
- In zeldzame gevallen zijn in gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamer gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding.
- Het optreden van meningeomen (enkelvoudige en meervoudige) is gemeld bij het gebruik van cyproteronacetaat, voornamelijk bij doses van 25 mg en hoger en bij langdurig gebruik (zie rubriek 5.1). Als bij een patiënt meningeoom wordt vastgesteld, moet elke behandeling met cyproteronacetaat, inclusief Diane-35, uit voorzorg worden gestopt.

Andere aandoeningen

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij een combinatie-OAC gebruiken.
- Hoewel bij veel vrouwen die combinatie-OAC's of Diane-35 gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Indien tijdens combinatie-OAC-gebruik constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op een antihypertensieve therapie reageren, dient het OAC gebruik te worden gestaakt.
- Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van combinatie-OAC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of pruritus gerelateerd aan cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses (SLE); het hemolytisch uremisch syndroom (HUS); chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.
- Bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.
- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het combinatie-OAC gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, dient het OAC gebruik te worden gestaakt.
- Hoewel combinatie-OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime

noodzakelijk maakt in diabetespatiënten die een combinatie-OAC gebruiken. Echter, vrouwen met diabetes moeten met name in het begin van het OAC-gebruik onder zorgvuldige controle blijven.

- Er is melding gemaakt van verslechtering van de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en van de klinische manifestatie van Dubin-Johnson-syndroom en Rotor-syndroom tijdens combinatie-OAC gebruik.
- Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.
- Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een combinatie-OAC gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 19 mg sacharose en 30 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, sucrase-isomaltase-insufficiëntie, galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie die een sacharosevrij of lactosevrij dieet volgen, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Verhoogde ALAT-waarden

Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelen ombitasvir/paritaprevir/ritovanir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Medisch onderzoek en controle

Voordat met een combinatie-OAC wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief familieanamnese) worden afgenomen, de bloeddruk worden gemeten en lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (rubriek 4.3) en waarschuwingen (rubriek 4.4). Tevens dient de vrouw erop gewezen te worden de bijsluiter goed te lezen en de daarin vermelde adviezen op te volgen. Na het OAC drie maanden te hebben gebruikt moet zij voor controle terugkomen, waarbij de bloeddruk opnieuw wordt gemeten en moet worden geïnformeerd of er nog vragen zijn en of er bijwerkingen of klachten zijn. De frequentie en aard van verdere periodieke controles worden individueel bepaald op geleide van het klinische oordeel.

Men moet de vrouw erop wijzen dat OAC's niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid van combinatie-OAC's kan verminderd zijn bij het vergeten van tabletten (rubriek 4.2), gastro-intestinale stoornissen (rubriek 4.2) of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (rubriek 4.5).

Fytotherapeutica die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, moeten niet worden gebruikt tijdens het gebruik van Diane-35, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van Diane-35 (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij alle combinatie-OAC's kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden,

vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Als het onregelmatige bloedverlies langer aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een gynaecologische afwijking of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan curettage betekenen.

Bij sommige vrouwen kan het voorkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de tabletvrije periode. Als het combinatie-OAC volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is ingenomen is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het combinatie-OAC echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee keer geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van het combinatie-OAC wordt voortgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Let op! Controleer de voorschriften/bijsluiter van het geneesmiddel dat tegelijkertijd wordt toegediend om eventuele interacties vast te stellen.

Effecten van andere geneesmiddelen op Diane-35

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren wat kan resulteren in een verhoogde klaring van geslachtshormonen wat doorbraakbloedingen en zwangerschap tot gevolg kan hebben.

Beleid bij interactie

Enzyminductie kan al worden geobserveerd na een paar dagen van de behandeling. De maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen een paar weken gezien. Na het stoppen van de therapie kan de enzyminductie nog wel 4 weken aanhouden.

Kortdurende behandeling

Vrouwen onder behandeling met enzym inducerende geneesmiddelen moeten naast Diane-35 tijdelijk een barrièremiddel gebruiken of een andere anticonceptiemethode kiezen. Het barrièremiddel moet tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling gebruikt worden. Als gelijktijdige geneesmiddeltoediening verder reikt dan het einde van de strip, moet de vrouw meteen doorgaan met de volgende strip, zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

Langdurige behandeling

Bij vrouwen die een langdurige behandeling met enzyminducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden.

Stoffen die de klaring van Diane-35 verhogen (verminderde werkzaamheid van Diane-35 door enzyminductie) bijvoorbeeld:

Fenobarbital, fenytoïne, primidon, carbamazepine, rifampicine en hiv-medicatie ritonavir, nevirapine en efavirenz, en mogelijk ook voor oxcarbazepine, topiramaat en griseofulvine en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van Diane-35:

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers en niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers, inclusief combinaties met HCV remmers, kunnen, wanneer gelijktijdig toegediend met Diane-35, de plasmaconcentraties van het oestrogeen of progestageen verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijvende informatie van hiv/HCV-medicijnen die gelijktijdig worden toegediend worden geraadpleegd om potentiële interacties vast te stellen en alle daarmee samenhangende aanbevelingen. In geval van twijfel dient een extra barrièrevormende anticonceptiemethode te worden gebruikt door vrouwen die een behandeling ondergaan met een proteaseremmer of niet-nucleoside reverse-transcriptase remmers.

Stoffen die de klaring van combinatie-OAC's verlagen (enzymremmers):

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is onbekend.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentraties van het oestrogeen, progestageen of van beide verhogen.

Er is aangetoond dat een etoricoxibdosering van 60-120 mg/dag de plasmaconcentratie van ethinylestradiol 1,4 tot 1,6 keer verhoogt bij gelijktijdig gebruik van een combinatie-OAC met 0,035 mg ethinylestradiol.

Effecten van oestrogeen/progestageen combinaties op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde andere geneesmiddelen beïnvloeden. Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bv. cyclosporine) als dalen (bv. lamotrigine).

Klinische data suggereren dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat leidt tot een zwakke (bijvoorbeeld theofylline) of matige (bijvoorbeeld tizanidine) toename in hun plasmaconcentratie.

Farmacodynamische interacties

Bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritovanir en dasabuvir bevatten kan het risico op verhoogde ALAT-waarden toenemen (zie rubriek 4.3 en 4.4). Daarom moeten gebruiksters van Diane-35 op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijv. anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met dit combinatiemiddel wordt gestart. Diane-35 kan 2 weken na afloop van de behandeling met het combinatiemiddel worden hervat.

Andere vormen van interactie

Laboratoriumbepalingen

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, o.a. lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, serumeiwitten zoals corticosteroïdbindend globuline, lipiden/lipoproteïne fracties, en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Diane-35 mag niet tijdens de zwangerschap en lactatie worden gebruikt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Diane-35 heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen met Diane-35 zijn misselijkheid, buikpijn, gewichtstoename, hoofdpijn, depressieve stemming, stemmingsverandering, borstpijn en gevoelige borsten. Zij komen voor bij ≥ 1 % van de gebruiksters.

Er is een verhoogde kans op het optreden van trombo-embolie voor alle vrouwen die Diane-35 gebruiken (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

SYSTEEM/ORGAAN- KLASSE (MedDRA)	FREQUENTIE VAN BIJWERKINGEN			
	Vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
ONDERZOEKEN	Gewichtstoename		Gewichtsafname	
ZENUWSTELSEL- AANDOENINGEN	Hoofdpijn	Migraine		
OOGAANDOENINGEN			Contactlens intolerantie	
BLOEDVATAANDOEN- INGEN			Trombo-embolie	Verhoogde bloeddruk
MAAGDARMSTELSEL AANDOENINGEN	Misselijkheid Abdominale pijn	Braken Diarree		
HUID- EN ONDERHUID- AANDOENINGEN		Uitslag Urticaria	Erythema nodosum Erythema multiforme	
VOEDINGS- EN STOF- WISSELINGS- STOORNISSEN		Vasthouden van vocht		
IMMUUNSYSTEEM- AANDOENINGEN			Overgevoeligheid	
VOORTPLANTINGS- STELSEL- EN BORST- AANDOENINGEN	Borstpijn Gevoelige borsten	Borstvergroting	Vaginale afscheiding Afscheiding uit de tepel	
PSYCHISCHE STOOR- NISSEN	Depressieve stemming Stemmings- verandering	Afgenomen libido	Toegenomen libido	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen (TIA's), veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

De volgende ernstige bijwerkingen, welke besproken zijn in rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”, zijn gerapporteerd bij gebruiksters van combinatie-OAC's:

- veneuze trombo-embolieën
- arteriële trombo-embolieën
- hypertensie
- levertumoren
- aandoeningen die kunnen optreden of verslechteren, waarvan geen eenduidig verband is aangetoond met het gebruik van combinatie-OAC's: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematoses, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch- uremisch syndroom, cholestatische geelzucht.
- chloasma
- acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen het noodzakelijk maken het gebruik van combinatie-OAC's te staken totdat de leverfunctieparameters weer zijn genormaliseerd.
- bij vrouwen met erfelijk angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen symptomen van angio-oedeem opwekken of verergeren.

De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht toegenomen bij gebruiksters van combinatie-OAC's en Diane-35. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het levenslange risico van borstkanker. Een oorzakelijk verband met combinatie-OAC's of Diane-35 is onbekend. Voor meer informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4.

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of zwangerschap kunnen het gevolg zijn van interacties met andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen van een overdosis. Symptomen die in dit geval mogelijk kunnen optreden zijn misselijkheid, braken, en een onttrekkingsbloeding. Een onttrekkingsbloeding kan zelfs bij jonge meisjes vóór hun menarche optreden, als zij per ongeluk het geneesmiddel innemen. Er bestaat geen tegengif en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-androgenen en oestrogenen, ATC-code: G03HB01

Totale Pearl Index (falen van de methode + patiëntfalen): 0,12 (bovenste, tweezijdige 95%-betrouwbaarheids grens: 0,44).

Cyproteronacetaat remt d.m.v. het blokkeren van androgeenreceptoren de invloed van androgenen op hiervan afhankelijke organen. Behalve deze anti-androgene werking heeft cyproteronacetaat ook een sterk progestageen en antigonadotroop effect.

Door middel van cyproteronacetaat is het mogelijk virilisatieverschijnselen bij de vrouw te verminderen of te doen verdwijnen, onafhankelijk ervan of de oorzaak gelegen is in een verhoogde androgeenspiegel of in een verhoogde perifere gevoeligheid voor androgenen.

Gedurende het gebruik van Diane-35 wordt de verhoogde talgklierfunctie, die bij het ontstaan van acne en seborroe een belangrijke rol speelt, aanzienlijk gereduceerd. Dit heeft tot gevolg, dat (meestal na enkele maanden (3 à 4) van therapie) acne-efflorescenties verdwijnen en geen nieuwe worden gevormd. De seborroe verdwijnt in het algemeen eerder.

De vaak met een seborroe gepaard gaande haaruitval neemt eveneens af. Bij de behandeling van hirsutisme is het effect vaak pas na enkele maanden zichtbaar.

Door de combinatie van cyproteronacetaat met ethinylestradiol heeft Diane-35 een betrouwbare contraceptieve werking met een regelmatige menstruele cyclus, mits volgens voorschrift ingenomen. De contraceptieve werking van Diane-35 berust op een combinatie van centrale en perifere mechanismen, waarvan de belangrijkste de ovulatierepressie en de veranderingen in het cervicale mucus zijn. Daarnaast is door morfologische en enzymatische veranderingen het endometrium zodanig omgebouwd dat het niet meer geschikt is voor nidatie.

Meningeoom

Op basis van resultaten van een Frans epidemiologisch cohortonderzoek is een cumulatieve dosisafhankelijke associatie tussen cyproteronacetaat en meningeoom waargenomen. Dit onderzoek was gebaseerd op gegevens van de Franse zorgverzekering (CNAM) en bestond uit een populatie van 253.777 vrouwen die tabletten van 50 - 100 mg cyproteronacetaat gebruikten. De incidentie van met chirurgie of radiotherapie behandelde meningeomen werd vergeleken tussen vrouwen die werden blootgesteld aan een hoge dosis cyproteronacetaat (cumulatieve dosis ≥ 3 g) en vrouwen die in lichte mate werden blootgesteld aan cyproteronacetaat (cumulatieve dosis < 3 g). Er werd een cumulatieve dosis-responsrelatie aangetoond.

Cumulatieve dosis van cyproteronacetaat	Incidentie (per 100.000 patiëntjaren)	<i>HR</i>_{gecorrigeerd (95%-BI)}^a
Lichte mate van blootstelling (< 3 g)	4,5/100.000	Ref.
Blootgesteld aan ≥ 3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 tot 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 tot 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
meer dan 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

^a Gecorrigeerd op basis van leeftijd en oestrogeengebruik

Een cumulatieve dosis van 12 g kan bijvoorbeeld overeenkomen met één jaar behandeling met 50 mg/dag gedurende 20 dagen per maand.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cyproteronacetaat

Na orale toediening wordt cyproteronacetaat binnen een breed doseerbereik volledig geabsorbeerd. De opname van Diane-35 levert na 1,6 uur een maximale serumspiegel van 15 ng cyproteronacetaat/ml. Daarna neemt de serumspiegel in twee fasen af met halfwaardetijden van respectievelijk 0,8 uur en 2,3 dagen. De totale klaring van cyproteronacetaat uit het serum werd bepaald op 3,6 ml/min/kg. Cyproteronacetaat wordt via verscheidene wegen, inclusief hydroxylaties en conjugaties, gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliet in het plasma bij de mens is het 15 β -hydroxyderivaat.

Een gedeelte van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden met de galvloeistof. Het grootste deel van de dosis wordt echter uitgescheiden in de vorm van metabolieten. Van deze uitscheiding bedraagt de urine-galratio 3 : 7. De excretie via de nier en de gal verloopt met een halfwaardetijd van 1,9 dagen. Metabolieten in plasma werden verwijderd met ongeveer dezelfde snelheid (halfwaardetijd 1,7 dagen).

Cyproteronacetaat wordt bijna uitsluitend gebonden aan plasma-albumine. Ongeveer 3,5 - 4 % van de totale geneesmiddelspiegels zijn ongebonden aanwezig. Omdat de (niet-specifieke) plasma-albumine-eiwitbinding het belangrijkste is, zijn veranderingen in SHBG (= Sex Hormone Binding Globulin) spiegels niet van invloed op de farmacokinetiek van cyproteronacetaat.

Als gevolg van de lange eliminatiehalfwaardetijd in plasma (serum) en de dagelijkse inname accumuleert cyproteronacetaat gedurende een behandelingscyclus. De gemiddelde, maximale serumspiegels nemen toe van 15 ng/ml (dag 1 van cyclus 1) tot 21 ng/ml en 24 ng/ml aan het einde van respectievelijk behandelingscycli 1 en 3.

Het oppervlak onder de plasmaconcentratietijdcurve (Area Under the Curve = AUC) neemt respectievelijk 2,2 keer (aan het einde van cyclus 1) en 2,4 keer (aan het einde van cyclus 3) toe. Een plateauconcentratie (steady state) werd bereikt na ongeveer 10 dagen. Gedurende lange termijn behandeling accumuleert cyproteronacetaat met een factor 2.

De absolute biologische beschikbaarheid van cyproteronacetaat is bijna volledig (88% van de dosis). De relatieve biologische beschikbaarheid van cyproteronacetaat uit Diane-35 was 109% vergeleken met een waterige microkristallijne suspensie.

Ethinylestradiol

Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Na opname van Diane-35 worden na 1,7 uur maximale serumspiegels van ongeveer 80 pg/ml ethinylestradiol bereikt. Daarna nemen de ethinylestradiol plasmaspiegels af in twee fasen, die gekarakteriseerd worden door halfwaardetijden van 1 - 2 uur en van ongeveer 20 uur. Wegens analytische redenen kunnen deze parameters alleen worden berekend voor hogere doseringen.

Voor ethinylestradiol werden een fictief verdelingsvolume van ongeveer 5 l/kg en een metabole klaringssnelheid uit plasma van ongeveer 5 ml/min/kg bepaald. Ethinylestradiol wordt sterk maar niet-specifiek gebonden aan plasma-albumine. 2% van de geneesmiddelspiegels zijn ongebonden aanwezig. Gedurende de absorptie en de eerste passage ('first-pass') door de lever wordt ethinylestradiol gemetaboliseerd hetgeen resulteert in een verminderde absolute en variabele orale biologische beschikbaarheid.

Ethinylestradiol is *in vitro* een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en is ook een mechanismegebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

De stof wordt niet onveranderd uitgescheiden. Ethinylestradiol metabolieten worden uitgescheiden in een urine -galratio van 4 : 6, met een halfwaardetijd van ongeveer één dag.

Als gevolg van de terminale halfwaardetijd uit plasma en de dagelijkse opname worden steady state

plasmaspiegels bereikt na 3 - 4 dagen, die 30 - 40% hoger zijn in vergelijking met een enkele dosis. De relatieve biologische beschikbaarheid (met als referentie waterige microkristallijne suspensie) van ethinylestradiol uit Diane-35 was 85%.

Ethinylestradiol induceert de hepatische synthese van SHBG (= Sex Hormone Binding Globulin) en CBG (= Corticoid Binding Globulin) tijdens aanhoudend gebruik. Echter, de mate van SHBG-inductie is afhankelijk van de chemische structuur en dosis van het tegelijk toegediende progestageen.

Tijdens behandeling met Diane-35 namen de SHBG-concentraties in serum toe van ongeveer 100 nmol/l tot 300 nmol/l en de serumconcentraties van CBG namen toe van ongeveer 50 µg/ml tot 95 µg/ml.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ethinylestradiol

Het toxiciteitsprofiel van ethinylestradiol is goed bekend. Voor de voorschrijver zijn er geen relevante preklinische gegevens die veiligheidsinformatie verschaffen buiten de al in andere secties van de productinformatie opgenomen gegevens.

Cyproteronacetaat

Erkende eerstelijns genotoxiciteitstesten uitgevoerd met cyproteronacetaat gaven negatieve resultaten te zien. Echter, andere testen toonden aan dat cyproteronacetaat in staat is DNA-adducten voort te brengen (en de DNA-herstelactiviteit te doen toenemen) in levercellen van ratten en apen, en ook in vers geïsoleerde humane hepatocyten. Deze DNA-adductvorming deed zich voor bij systemische blootstellingen waarvan men kan verwachten dat die vóórkomen bij de aanbevolen doseringen voor cyproteronacetaat. Een *in vivo* consequentie van cyproteronacetaatbehandeling bij de rat was het verhoogd voorkomen van focale, mogelijk preneoplastische leverbeschadigingen waarbij cellulaire enzymen in vrouwelijke ratten werden gewijzigd. De klinische betekenis van deze bevindingen is op dit ogenblik onzeker. Er zijn tot op heden geen aanwijzingen dat de incidentie van levertumoren bij de mens is verhoogd.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

<u>Tabletkern</u>	<u>Tabletomhulsel</u>
lactosemonohydraat	sacharose
maïszetmeel	povidon 700.000
povidon 25	macrogol 6.000
talk	calciumcarbonaat
magnesiumstearaat	talk
	glycerol 85 %
	titaniumdioxide (E 171)
	geel ijzeroxidepigment (E 172)
	montanglycolwas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Primair verpakkingsmateriaal

De kalenderverpakking (doordrukstrip) is vervaardigd uit harde PVC-folie (250 µm), voorzien van holten en aan de onderzijde thermisch verlijmd met aluminiumfolie (20 µm).

Handelsvorm

Verpakkingen met 3 strips à 21 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer B.V.
Energieweg 1
3641 RT MIJDRECHT
Tel.: 0297 280 666

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ingeschreven in het register van geneesmiddelen onder RVG 11903

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 oktober 1987
Datum van laatste hernieuwing: 28 oktober 2017

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst volledige herziening: 19 maart 2010

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1: 23 juni 2020.