

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

21 hormoon-bevattende beige omhulde tabletten:

Elke omhulde tablet bevat 2,0 mg cyproteronacetaat en 0,035 mg ethinylestradiol.

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat 30,965 mg en sucrose 19,371 mg.  
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 antibioticabehandelingen 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

#### Dosering

#### **Hoe wordt Diane-35 ingenomen?**

Diane-35 moet regelmatig ingenomen worden teneinde de therapeutische doeltreffendheid en de vereiste anticonceptieve bescherming te bereiken. Voordien gebruikte hormonale anticonceptie dient gestopt te worden. Het doseringsschema van Diane-35 is vergelijkbaar met het gebruikelijke schema van de meeste gecombineerde orale anticonceptiva. Men moet dus dezelfde toedieningsrichtlijnen volgen. Combinatie orale anticonceptiva hebben een falingsfrequentie van ongeveer 1 % per jaar, wanneer ze correct worden ingenomen. Onregelmatig innemen van Diane-35 kan aanleiding geven tot intermenstruele bloedingen en kan de therapeutische en anticonceptieve betrouwbaarheid in het gedrang brengen.

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen zolang met wat vloeistof, in de volgorde die op de verpakking staat aangegeven. Gedurende 21 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende blisterverpakking begint na een interval van 7 dagen zonder tabletten. Tijdens dit interval treedt gewoonlijk een dervingbloeding op. Deze bloeding begint meestal op dag 2-3 na de laatste tablet en is niet altijd beëindigd vooraleer met de volgende blisterverpakking wordt begonnen.

#### **Hoe met Diane-35 te beginnen?**

- Geen voorafgaand hormonaal anticonceptivum (in de vorige maand)

Het innemen van de tabletten dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw te starten (d.i. op de eerste dag van haar menstruatie). Het is ook toegestaan om op dag 2-5 te beginnen maar tijdens de eerste cyclus wordt ter aanvulling tevens een barrièremiddel aanbevolen op de eerste 7 dagen dat tabletten worden ingenomen.

- Overschakelen na een ander combinatie hormonaal anticonceptivum (combinatie oral anticonceptivum / COAC, vaginale ring, pleister voor transdermaal gebruik)

Bij voorkeur moet de vrouw met Diane-35 beginnen op de dag na de inname van de laatste hormoon-bevattende tablet van haar voorafgaand COAC, maar ten laatste op de dag die volgt op de gebruikelijke tabletvrije periode of de laatste hormoonvrije tablet van haar voorafgaand COAC. In het geval dat een vaginale ring of een pleister voor transdermaal gebruik werd gebruikt, moet de vrouw bij voorkeur beginnen op de dag van het verwijderen van de laatste ring of pleister van een cyclusverpakking, maar ten laatste op de dag dat het volgende toedienen was voorzien.

- Overschakelen na een uitsluitend progestageen methode (minipil, injectie, implantaat) of van een progestageen afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag overschakelen van een minipil wanneer zij wil (van een implantaat of van een IUS op de dag van het verwijderen, van een injectiepreparaat wanneer de volgende injectie voorzien was), maar in al deze gevallen dient men haar aan te bevelen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken tijdens de eerste 7 dagen dat tabletten worden ingenomen.

- Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw mag direct beginnen. In dit geval moet zij geen aanvullende anticonceptieve maatregelen nemen.

- 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 op dag 21 tot 28 na de partus of na de abortus in het tweede trimester. Als een vrouw later begint, dan moet men haar aanraden om aanvullend een barrièremiddel te gebruiken tijdens de eerste 7 dagen van tabletinname.

Mocht evenwel reeds geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet zwangerschap worden uitgesloten vooraleer effectief met Diane-35 te starten ofwel moet de vrouw haar eerste menstruatie afwachten.

### **Wat te doen na het vergeten van tabletten**

Indien de gebruikster **minder dan 12 uur** te laat is met het innemen van een tablet, dan is de contraceptieve betrouwbaarheid niet verminderd. De vrouw dient de tablet in te nemen zodra ze er aan denkt en de volgende tabletten in te nemen op de gebruikelijke tijden.

Als ze **meer dan 12 uur** te laat is met het nemen van een tablet, dan kan de contraceptieve betrouwbaarheid verminderd zijn. In geval van vergeten tabletten kunnen volgende 2 basisprincipes gevolgd te worden:

1. Het innemen van tabletten mag nooit langer dan 7 dagen onderbroken worden.
2. 7 dagen ononderbroken tablet-inname zijn noodzakelijk om een adequate onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovaria-as te bereiken.

Bijgevolg geldt in de dagelijkse praktijk volgend advies

### Week 1

De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten tezelfdertijd neemt. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijd. Bovendien moet een barrièremethode zoals een condoom gedurende de volgende 7 dagen toegepast worden. Als tijdens de 7 dagen vóór het overslaan geslachtsgemeenschap plaats heeft plaatsgevonden, dient de mogelijkheid op zwangerschap overwogen. Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter zij bij het normale tabletvrije interval liggen, hoe hoger het risico van een zwangerschap.

### Week 2

De gebruikster dient de laatste vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten tezelfdertijd moet innemen. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijd. Op voorwaarde dat de vrouw haar tabletten gedurende de 7 dagen voor de eerste vergeten tablet, correct heeft ingenomen, is er geen noodzaak voor aanvullende contraceptieve voorzorgen. Indien dit echter niet het geval is, of indien ze meer dan 1 tablet vergeten is, dient de vrouw geadviseerd gedurende 7 dagen aanvullende voorzorgen te nemen.

### Week 3

Het risico van een verminderde betrouwbaarheid is groot door het naderende tabletvrije interval. Door aanpassen van het tablet-inname schema kan echter een vermindering van de contraceptieve bescherming nog voorkomen worden. Wanneer de vrouw zich aan één van de volgende 2 opties houdt, zijn er bijgevolg geen aanvullende contraceptieve voorzorgen nodig, op voorwaarde dat de vrouw 7 dagen voor de eerste vergeten tablet alle tabletten correct heeft ingenomen. Is dit niet het geval dan dient de vrouw geadviseerd de eerste mogelijkheid te volgen en tevens de volgende 7 dagen aanvullende voorzorgen te nemen.

1. De gebruikster dient de vergeten tablet in te nemen zodra ze er aan denkt, ook al zou dit betekenen dat ze twee tabletten tezelfdertijd neemt. Daarna gaat zij verder met het nemen van de volgende tabletten op haar gebruikelijke tijd. De volgende blisterverpakking dient begonnen zodra de vorige leeg is, dus zonder pauze tussen de blisterverpakkingen. Wellicht zal de gebruikster geen dervingbloeding hebben vóór het einde van de tweede blisterverpakking, maar ze kan spotting of doorbraakbloeding hebben tijdens de dagen dat ze tabletten neemt.

2. Men kan de vrouw eveneens adviseren om het innemen van de tabletten uit de aangebroken blisterverpakking te stoppen. Daarna dient zij een tabletvrij interval van ten hoogste 7 dagen in te lassen (de dagen dat ze tabletten vergeten is, inbegrepen) en vervolgens verder te gaan met de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw tabletten vergeten heeft en zij vervolgens geen dervingbloeding heeft in het eerste normale tabletvrije interval, dient de mogelijkheid van een zwangerschap overwogen.

### **Wat te doen in geval van gastro-intestinale aandoeningen**

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen, is het mogelijk dat de absorptie niet volledig is en dienen er aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen.

Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een tablet, geldt hetzelfde advies als bij het vergeten van tabletten dat in rubriek "Wat te doen na het vergeten van tabletten" is

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

### **Duur van het gebruik**

De duur van de behandeling is afhankelijk van de ernst van de androgeniseringssymptomen en hun antwoord op de behandeling. Over het algemeen moet de behandeling over verscheidene maanden worden doorgevoerd. Het duurt minimaal drie maanden voordat de symptomen worden verlicht. Acne en seborroe reageren gewoonlijk sneller dan hirsutisme. De noodzaak om de behandeling voort te zetten dient periodiek door de behandelend arts te worden geëvalueerd.

Mocht er enkele weken of maanden na het staken van de inname een recidief van symptomen optreden, kan er opnieuw met Diane-35 behandeld worden. Bij het herstarten met Diane-35 (na een pilvrij interval van 4 weken of meer), dient het verhoogde risico op veneuze trombo-embolie (VTE) in overweging genomen te worden (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

### **Aanvullende informatie over speciale populaties**

#### *Pediatrische patiënten*

Diane-35 is alleen geïndiceerd na de menarche.

#### *Geriatrische patiënten*

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

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Diane-35 is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leverziekte zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn. Zie ook rubriek 4.3 Contra-indicaties.

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Diane-35 werd niet specifiek onderzocht bij patiënten met een nierinsufficiëntie. Volgens de beschikbare gegevens hoeft de behandeling niet te worden aangepast in deze patiëntenpopulatie.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Preparaten op basis van oestrogeen/gestageen combinaties mogen niet gebruikt worden bij aanwezigheid van een van de hieronder vermelde toestanden . Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens zijn gebruik, dan moet het product onmiddellijk gestaakt worden.

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik van een ander hormonaal anticonceptivum (zie rubriek 4.1)
- Manifeste of eerder doorgemaakte veneuze trombose (diepe 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
- 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).
- Anamnese van migraine met focale neurologische symptomen.
- Ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Aanwezigheid of anamnese van levertumoren (goedaardige of kwaadaardige).
- Aanwezigheid of vermoeden van maligne aandoeningen die door geslachtssteroiden worden beïnvloed (bv. van de geslachtsorganen of de borsten).
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom
- Aanwezigheid of vermoeden van zwangerschap.
- Lactatie.

Diane-35 is niet bestemd voor mannelijke patiënten.

Diane-35 is gecontra-indiceerd voor concomitant gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

#### 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diane-35 is samengesteld uit het progestageen cyproteronacetaat en het oestrogeen ethinylestradiol en moet gedurende 21 dagen per maandelijkse cyclus worden ingenomen. De samenstelling ervan is vergelijkbaar met die van een gecombineerd oraal anticonceptivum (COAC). De klinische en epidemiologische ervaring met oestrogeen/gestageen-combinaties zoals Diane-35 is overwegend gebaseerd op gecombineerde orale anticonceptiva (COAC). De volgende waarschuwingen die betrekking hebben op het COAC-gebruik, gelden daarom ook voor Diane-35.

##### **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.

VTE kan levensbedreigend zijn of kan een fatale afloop hebben (in 1-2% van de gevallen).

- 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.
- Veneuze trombo-embolie (VTE), wat zich manifesteert als diepe veneuze trombose en / of longembolie, kan tijdens het gebruik van elk COAC optreden.
- Het risico op 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 familiegeschiedenis (d.w.z. ooit opgetreden 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 hoger dan 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Er is geen consensus over de mogelijke rol van variceuze venen en oppervlakkige tromboflebitis bij veneuze trombo-embolie.
- 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 levensbedreigend zijn of 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 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 hoger dan 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - 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;
- Bij vrouwen die een combinatie aan risicofactoren of een zeer uitgesproken individuele risicofactor hebben, moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van een toegenomen synergetisch risico op trombose. Dit verhoogde risico kan groter zijn dan het cumulatieve risico van de afzonderlijke factoren. Diane-35 mag niet voorgeschreven worden bij een negatieve risico-baten beoordeling (zie Contra-indicaties).
- 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 effectieve contraceptie te worden ingesteld vanwege de teratogeniciteit van antistollingstherapie (coumarines).

Bij het beoordelen van de voor- en nadelen moet de arts er rekening mee houden dat een afdoende behandeling van een aandoening het daarmee gepaard gaande tromboserisico kan verlagen, en dat het met zwangerschap gepaard gaande risico hoger is dan dat verbonden met lage dosis COAC (< 0,05 mg ethinylestradiol).

### Tumoren

De belangrijkste risicofactor voor cervix carcinoom is persisterende HPV-infectie. Sommige epidemiologische studies hebben er op gewezen dat langdurig gebruik van COAC verder kan bijdragen tot dit verhoogd risico, maar er blijft een discussie over de mate waarin deze bevinding toe te schrijven is aan versturende effecten, bv. Cervicale screening en seksueel gedrag waaronder het gebruik van barrière anticonceptiva.

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft gerapporteerd dat er een licht verhoogd relatief risico (RR=1,24) is om borstkanker te diagnosticeren bij vrouwen die een COAC gebruiken. Het verhoogd risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het beëindigen van het COAC-gebruik. Omdat borstkanker zeldzaam is bij vrouwen onder de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een COAC thans gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben, klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze studies verschaffen geen bewijs voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij COAC gebruiksters, van de biologische effecten van COAC, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een COAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kankers gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een COAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van COAC goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamer gevallen kwaadaardige levertumoren. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een

levertumor moet in de differentiële diagnose worden opgenomen als bij vrouwen die COAC gebruiken hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding optreden.

Kwaadaardige tumoren kunnen levensbedreigend zijn of een dodelijke afloop hebben.

### Andere situaties

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese daarvan, kan een verhoogd risico voor pancreatitis bestaan als zij COAC gebruiken.

Hoewel bij veel vrouwen die COAC of Diane-35 gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk gerapporteerd werden, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Wanneer echter een aanhoudende klinisch significante hypertensie tijdens het gebruik van een COAC tot ontwikkeling komt, dan is het verstandig dat de arts het COAC stopt en de hypertensie behandelt. Voor zover het gepast wordt geacht, kan het COAC hernomen worden indien door een antihypertensieve behandeling normale bloeddrukwaarden kunnen bereikt worden.

De volgende aandoeningen zijn zowel tijdens de zwangerschap als tijdens COAC gebruik gerapporteerd, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van COAC: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematoses; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies en epilepsie.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem uitlokken of verergeren.

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het COAC gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Opnieuw optreden van cholestatische geelzucht nadat deze eerst is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtssteroïden, maakt het beëindigen van het COAC gebruik noodzakelijk.

Hoewel COAC een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die lage dosis COAC (die < 0,05 mg ethinylestradiol bevatten) gebruiken. Diabeticae dienen echter zorgvuldig opgevolgd tijdens innemen van COAC.

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.

De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa werden in verband gebracht met COAC gebruik. Chloasma kan occasioneel optreden, vooral 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 COAC gebruiken.

Indien bij vrouwen die aan hirsutisme lijden, de symptomen recent tot ontwikkeling zijn gekomen of indien ze aanzienlijk zijn verergerd, dan moeten de oorzaken (androgeen producerende tumor, tekort aan adrenaal enzyme) door differentiële diagnose worden opgehelderd.



Elke omhulde tablet van dit geneesmiddel bevat 31 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Elke omhulde tablet van dit geneesmiddel bevat 19 mg sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### Meningeoom

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.

### **Medisch onderzoek en controle**

Vooraleer met Diane-35 wordt begonnen of vooraleer het gebruik wordt hervat, moet een volledige anamnese en een lichamelijk onderzoek plaatsvinden, op geleide van de contra-indicaties (Rubriek 4.3) en waarschuwingen (Rubriek “Waarschuwingen”), en het dient regelmatig te worden herhaald. Periodiek medisch onderzoek is ook van belang omdat contra-indicaties (b.v. een “transient ischaemic attack”, enz.) of risicofactoren (b.v. een positieve familieanamnese van veneuze of arteriële trombose) zich voor de eerste keer tijdens het gebruik van Diane-35 kunnen voordoen. De frequentie en de aard van de onderzoeken moeten afgestemd zijn op de gevestigde praktijkrichtlijnen en aangepast aan de individuele vrouw maar in het algemeen moet speciaal aandacht worden gegeven aan bloeddruk, mammae, buik- en bekkenorganen inclusief cervixcytologie.

Men moet de vrouwen erop wijzen dat preparaten zoals Diane-35 niet beschermen tegen HIV infecties (AIDS) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

### **Verminderde betrouwbaarheid**

Het anticonceptief effect van Diane-35 kan verminderd zijn in het geval van bv. vergeten tabletten (Rubriek “Wat te doen na het vergeten van tabletten”), gastro-intestinale aandoeningen (Rubriek “Wat te doen in geval van gastro-intestinale aandoeningen”) tijdens tabletinname of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (Rubriek 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

### **Verminderde cycluscontrole**

Met oestrogeen/gestageen combinaties kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een beoordeling van elk onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

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

Bij sommige vrouwen kan het gebeuren dat er geen dervingsbloeding optreedt tijdens het tabletvrije interval. Als Diane-35 volgens de aanwijzingen in Paragraaf 4.2 werd ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als Diane-35 echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitbleven

dervingsbloeding of als er twee dervingsbloedingen uitblijven, moet zwangerschap worden uitgesloten alvorens het gebruik van Diane-35 voort te zetten.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Opmerking: De bijsluiter van concomiterende geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

##### ***Effecten van andere geneesmiddelen op Diane-35***

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren, wat tot een versnelde klaring van geslachtshormonen kan leiden en kan leiden tot doorbraakbloedingen en / of falen van de anticonceptie.

Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling worden waargenomen. Doorgaans is de enzyminductie maximaal na enkele weken. Na stopzetting van de behandeling kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.

Vrouwen onder behandeling met één van deze geneesmiddelen moeten tijdelijk een barrièremethode gebruiken als aanvulling op Diane-35, of voor een andere anticonceptiemethode kiezen. De barrièremethode moet toegepast worden tijdens de duur van concomiterende geneesmiddeltoediening en nog 28 dagen nadat deze is stopgezet. Als de periode waarin de barrièremethode gebruikt wordt verder reikt dan het einde van de tabletten in de Diane-35 blisterverpakking, dan moet de volgende Diane-35 blisterverpakking gestart worden zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

*Stoffen die de klaring van Diane-35 verhogen (verminderde werkzaamheid van Diane-35 door enzyme-inductie), bijv.:*

Fenytioïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine, rifabutine, en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en producten die sint-janskruid bevatten.

*Stoffen met een variabel effect op de klaring van Diane-35, bijv.:*

Veel HIV/HCV proteaseremmers en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers kunnen de concentraties van oestrogeen of progestageen in plasma verhogen of verlagen, als ze samen met Diane-35 worden toegediend. Deze veranderingen kunnen in een aantal gevallen klinisch relevant zijn.

*Stoffen die de klaring van COACs verlagen (enzyme-inhibitoren)*

De klinische relevantie van potentiële interacties met enzym inhibitoren blijft onbekend. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4 inhibitoren kunnen de plasmaconcentraties van het oestrogeen of het progestageen of beide verhogen.

Etoricoxib in dosissen van 60 tot 120 mg per dag verhoogt respectievelijk 1,4 tot 1,6 maal de plasmaconcentraties van ethinylestradiol, bij gelijktijdig gebruik met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum met 0,035 mg ethinylestradiol.

##### ***Effecten van oestrogeen/gestageen combinaties op andere geneesmiddelen***

Oestrogeen/gestageen-combinaties zoals Diane-35 kunnen het metabolisme van bepaalde andere geneesmiddelen beïnvloeden. Bijgevolg kunnen de concentraties in plasma en weefsels ofwel toenemen (bv. cyclosporine) ofwel afnemen (bv. lamotrigine).

Klinische gegevens tonen aan dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2 substraten inhibeert, wat leidt tot een zwakke (bijv. theofylline) of matige (bijv. tizanidine) verhoging van de respectievelijke plasma concentraties.

### ***Farmacodynamische interacties***

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).

Daarom moeten gebruiksters van Diane overschakelen op een andere anticonceptiemethode (bv. anticonceptie met alleen progestageen of een niet-hormonale methode) voordat ze een behandeling met deze combinatie van geneesmiddelen starten. Diane kan 2 weken na het voltooien van de behandeling met deze combinatie van geneesmiddelen worden hervat.

### ***Andere vormen van interacties***

#### ***• Laboratorumbepalingen***

Het gebruik van oestrogeen/gestageen-combinaties zoals Diane-35 kan een invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratorumbepalingen, o.a. biochemische parameters van de lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, plasmawaarden van (drager)eiwitten, b.v. corticosteroidbindend globuline en lipiden/lipoproteïnefracties, parameters van koolhydraatmetabolisme, en parameters van bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaal laboratoriumbereik.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Toedienen van Diane-35 is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Indien zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met Diane-35, moet de inname van het preparaat onmiddellijk gestopt worden. Toedienen van cyproteronacetaat tijdens de hormoongevoelige differentiatiefase van de geslachtsorganen heeft na hoge dosissen geleid tot tekenen van feminisatie bij mannelijke foetussen. Waarnemingen bij mannelijke pasgeboren kinderen die in utero blootgesteld waren aan cyproteronacetaat, vertoonden geen enkel teken van feminisatie (zie rubriek 5.3 Preklinische gegevens).

### **Borstvoeding**

Toedienen van Diane-35 is eveneens gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding. Cyproteronacetaat gaat over in de moedermelk. Ongeveer 0,2% van de dosis aan de moeder zal de zuigeling bereiken via de melk, wat overeenkomt met een dosis van ongeveer 1 µg/kg. Tijdens de volledig op gang gekomen lactatie zou 0,02% van de dagelijkse ethinylestradioldosis aan de moeder via de melk kunnen overgaan naar de zuigeling.

### **Vruchtbaarheid**

Het gebruik van Diane-35 verandert het verloop van de toekomstige vruchtbaarheid niet, na stopzetting van het gebruik keren vrouwen terug naar hun normale vruchtbaarheid.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken**

Er werden geen effecten waargenomen.

## 4.8 Bijwerkingen

### 4.8.1 Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen met Diane-35 zijn nausea, abdominale pijn, gewichtstoename, hoofdpijn, depressieve stemming, gemoedswijziging, pijn in de borsten, gevoelige borsten. Deze bijwerkingen komen voor bij  $\geq 1\%$  van de gebruiksters.

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

### 4.8.2 Tabel met bijwerkingen

<b>Systeem / orgaanklasse (MedDRA)</b>	<b>Vaak (<math>\geq 1/100</math> tot <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Soms (<math>\geq 1/1000</math> tot <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Zelden (<math>\geq 1/10000</math> tot <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
Oogaandoeningen			intolerantie voor contactlenzen	
Maagdarmstelselaandoeningen	nausea, abdominale pijn	braken, diarree		
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid	verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Onderzoeken	gewichtstoename		gewichtsafname	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		vloeistofretentie		
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	migraine		
Psychische stoornissen	depressieve stemming, gemoedswijziging	verminderd libido	verhoogd libido	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	pijn in de borsten, gevoelige borsten	borsthypertrofie	verlies uit de vagina verlies uit de tepels	
Huid- en onderhuidaandoeningen		huiduitslag, urticaria	erythema nodosum, erythema multiforme	
Bloedvataandoeningen			Veneuze trombo-embolie (VTE), Arteriële trombo-embolie (ATE)	

\*De tabel vermeldt de meest geschikte MedDRA term (versie 12.0) om een bepaalde ongewenst effect te beschrijven. Synoniemen of verwante aandoeningen staan niet in de lijst maar men dient er eveneens rekening mee te houden.

#### **4.8.3 Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen**

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardiinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, 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 COAC's:

- Veneuze trombo-embolieën
- Arteriële trombo-embolieën
- Hypertensie
- Levertumoren
- Het optreden of verslechteren van aandoeningen waarvoor geen eenduidig bewijs is dat er een verband bestaat met het gebruik van COAC: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematodes, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch uremisch syndroom, aan cholestase gerelateerde geelzucht
- Chloasma
- acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen het noodzakelijk maken dat het gebruik van een COAC wordt gestaakt totdat de parameters van de leverfunctie weer zijn genormaliseerd.

De frequentie van diagnose van borstkanker is iets hoger bij pilgebruiksters. Aangezien borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is de stijging gering ten opzichte van het algemene risico op borstkanker. Het is onbekend of de combinatiepil dit veroorzaakt. Voor aanvullende informatie, zie rubrieken 4.3 en 4.4.

#### *Interacties*

Doorbraakbloedingen en/of falen van de anticonceptie kunnen het resultaat zijn van interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyme-inductoren) 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:

#### **België**

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 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 dervingsbloeding. Een dervingsbloeding kan zelfs optreden bij meisjes voor hun menarche, als ze het geneesmiddel per vergissing innemen. Er bestaan geen antidota en verdere behandeling is symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-androgeen werkzame combinatie van geslachtshormonen

ATC-code: G03HB01

#### Werkingsmechanisme

De talg-haareenheid – bestaande uit de talgklier en het haarzakje – is een androgeengevoelige huidcomponent. Acne, seborree, hirsutisme en androgenetische alopecie zijn klinische aandoeningen die het gevolg zijn van afwijkingen van dit doelorgaan die veroorzaakt kunnen worden door een verhoogde gevoeligheid of hogere androgeenspiegels in het plasma. De beide werkzame bestanddelen van Diane-35 hebben een gunstige invloed op de hyperandrogene status.

Het anticonceptief effect van Diane-35 berust op de interactie van verschillende factoren, waarvan als belangrijkste de ovulatierekking en de veranderingen van het cervixsecret moeten beschouwd worden.

#### Farmacodynamische effecten

Cyproteronacetaat is een competitieve antagonist ter hoogte van de androgeenreceptor, heeft inhiberende effecten op de androgeensynthese in de doelwitcellen en veroorzaakt een afname van de androgene bloedconcentratie door een antigonadotroop effect. Dit antigonadotroop effect wordt versterkt door ethinylestradiol dat eveneens een toegenomen synthese van sekshormoon bindend globuline (SHBG) in plasma regelt. Het reduceert daarbij vrij, biologisch actief androgeen in de circulatie.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De behandeling met Diane-35 heeft tot gevolg dat – gewoonlijk na 3 à 4 maanden behandeling – bestaande acne efflorescenties genezen. De overdreven vetheid van haren en huid verdwijnt over het algemeen eerder. Bij vrouwen met milde vormen van hirsutisme en, in het bijzonder, licht vermeerderde gezichtsbehaaring, worden de resultaten echter pas zichtbaar na verschillende maanden gebruik.

Naast de bescherming tegen zwangerschap hebben oestrogeen/gestageen-combinaties – naast de negatieve eigenschappen (zie paragrafen 4.4 Waarschuwingen en 4.8 Bijwerkingen) – positieve eigenschappen: de cyclus is regelmatig, de menstruatie is vaak minder pijnlijk en de bloeding is minder hevig. Dit laatste kan resulteren in een afname van het optreden van ijzerdeficiëntie.

#### 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  $\geq 3$  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)	HR <sub>gecorrigeerd</sub> (95%-BI) <sup>a</sup>
Lichte mate van blootstelling (<3 g)	4,5/100.000	Ref.
Blootgesteld aan $\geq 3$ 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]

<sup>a</sup> 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**

#### Absorptie

Oraal toegediend cyproteronacetaat wordt snel en volledig geabsorbeerd.

Piekserumconcentraties van 15 ng/ml worden ongeveer 1,6 uur na éénmalig toedienen bereikt. De biodisponibiliteit bedraagt ongeveer 88%.

#### Distributie

Cyproteronacetaat is nagenoeg uitsluitend gebonden aan serumalbumine. Slechts 3,5-4,0 % van de totale serumconcentratie is aanwezig als vrij steroïd. De door ethinylestradiol geïnduceerde toename van SHBG heeft geen invloed op de serumproteïnebinding van cyproteronacetaat. Het schijnbaar distributievolume van cyproteronacetaat is ongeveer  $986 \pm 437$  l.

#### Biotransformatie

Cyproteronacetaat wordt nagenoeg volledig gemetaboliseerd. De hoofdmetaboliet in het plasma werd geïdentificeerd als 15 $\beta$ -OH-cyproteronacetaat, gevormd via het cytochroom P450 enzyme CYP3A4. De klaringssnelheid uit serum is ongeveer 3,6 ml/min/kg.

#### Eliminatie

De serumspiegels van cyproteronacetaat nemen af in 2 fasen, gekenmerkt door halfwaardetijden van ongeveer 0,8 uur en ongeveer 2,3 – 3,3 dagen. Cyproteronacetaat wordt gedeeltelijk in ongewijzigde vorm uitgescheiden. Zijn metabolieten worden uitgescheiden in een urinaire/biliaire-verhouding van ongeveer 1:2. De halfwaardetijd van de metabole uitscheiding is ongeveer 1,8 dagen.

#### Steady-state voorwaarden

De farmacokinetiek van cyproteronacetaat wordt niet beïnvloed door SHBG-spiegels. Na dagelijks toedienen verhogen de serumspiegels met een factor van ongeveer 2,5 en steady-state voorwaarden worden tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus bereikt.

### • **Ethinylestradiol**

### Absorptie

Per os toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Piekserumconcentraties van ongeveer 71 pg/ml worden na 1,6 uur bereikt. Tijdens absorptie en een eerste leverpassage wordt ethinylestradiol sterk gemetaboliseerd, wat resulteert in een gemiddelde biodisponibiliteit per os van ongeveer 45% met een sterke inter-individuele variatie van ongeveer 20-65%.

### Distributie

Ethinylestradiol wordt sterk maar niet specifiek gebonden aan serumalbumine (ongeveer 98 %) en veroorzaakt een toename van de serumconcentraties van SHBG. Men heeft een schijnbaar distributievolume van ongeveer 2,8-8,6 l/kg bepaald.

### Biotransformatie

Ethinylestradiol is onderhevig aan presystemische conjugatie, zowel in de mucosa van de dunne darm als in de lever. Ethinylestradiol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, maar er wordt een grote verscheidenheid van gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd en deze zijn aanwezig als vrije metabolieten en als conjugaten met glucuronides en sulfaat. De klaringsnelheid bedraagt ongeveer 2,3 -7 ml/min/kg.

*In vitro* is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en tevens een op mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.

### Eliminatie

De ethinylestradiol-serumspiegels nemen af in 2 dispositiefasen, gekenmerkt door halfwaardetijden van ongeveer 1 uur en 10-20 uur. Onveranderd ethinylestradiol wordt niet uitgescheiden; de ethinylestradiolmetabolieten worden uitgescheiden in een urinaire/biliaire-verhouding van 4:6. De halfwaardetijd van de metabolietuitscheiding bedraagt ongeveer 1 dag.

### Steady-state voorwaarden

Steady-state voorwaarden worden tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus bereikt wanneer de serumspiegels van ethinylestradiol 60 % hoger liggen in vergelijking tot de enkelvoudige dosis.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### **• Ethinylestradiol**

Het toxiciteitsprofiel van ethinylestradiol is wel bekend. Er zijn voor de voorschrijver geen desbetreffende preklinische gegevens die aanvullende veiligheidsinformatie verschaffen dan wat reeds in andere secties van deze productinformatie vermeld wordt.

### **• Cyproteronacetaat**

### Systemische toxiciteit

Preklinische gegevens m.b.t. conventionele toxiciteitstudies bij herhaalde toediening hebben geen specifiek risico voor de mens aan het licht gebracht.

### Embryotoxiciteit/teratogeniciteit

Onderzoek naar embryotoxiciteit met de combinatie van de twee actieve bestanddelen toonden geen effecten die wijzen op een teratogeen effect na behandeling tijdens de organogenese voor de ontwikkeling van de externe geslachtsorganen. Toedienen van



cyproteronacetaat tijdens de hormoongevoelige differentiatiefase van de geslachtsorganen heeft na hoge dosissen geleid tot tekenen van feminisatie bij mannelijke foetussen.

Waarnemingen bij mannelijke pasgeboren kinderen die in utero blootgesteld waren aan cyproteronacetaat, vertoonden geen enkel teken van feminisatie. Zwangerschap is evenwel een contra-indicatie van Diane-35.

### Genotoxiciteit en carcinogenese

Erkende eerstelijns genotoxiciteitstesten uitgevoerd met cyproteronacetaat waren negatief. Andere testen toonden echter dat cyproteronacetaat DNA-adducten kan vormen (en een verhoging van de DNA-herstelactiviteit) in hepatocyten van ratten en apen, en eveneens in vers geïsoleerde menselijke hepatocyten. Het DNA-adduct-niveau in hepatocyten van de hond was uiterst laag.

Deze vorming van DNA-adducten trad op bij systemische blootstelling aan dosissen waarvan men mag verwachten dat zij bij de aanbevolen doseringen van cyproteronacetaat optreden. De gevolgen van cyproteronacetaatbehandeling in vivo waren een toename van focale, mogelijk preneoplastische leverlaesies met verandering in de cellulaire enzymen bij vrouwtjesratten, en een verhoging van de mutatiefrequentie in transgene ratten met een bacterieel gen als doelwit voor mutaties.

Klinische ervaring en goed uitgevoerde epidemiologische studies zouden tot op heden geen verhoogde incidentie van levertumoren bij de mens ondersteunen. Onderzoek naar de tumorigeniciteit van cyproteronacetaat bij knaagdieren hebben evenmin enige indicatie van een specifiek tumorigeen vermogen aan het licht gebracht.

Men moet er zich echter van bewust zijn dat geslachtssteroiden de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kan bevorderen.

Globaal leveren de beschikbare gegevens geen enkel bezwaar voor het gebruik van Diane-35 bij de mens indien het gebruikt wordt in overeenstemming met de richtlijnen voor de gegeven indicatie en bij de aanbevolen dosering.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Diane-35 met beige tabletten: lactosemonohydraat, maïszetmeel, povidon 25, magnesiumstearaat, sucrose, povidon 700000, macrogol 6000, calciumcarbonaat, talk, glycerol 85%, titaandioxide E 171, geel ijzeroxide pigment E 172, montaanglycolwas.

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3. Houdbaarheid**

5 jaar

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Diane-35 bestaat uit beige omhulde tabletten. Eén blisterverpakking bevat 21 tabletten (kalenderverpakking).

De verpakkingsgrootten zijn 1 x 21 tabletten, 3 x 21 tabletten en 6 x 21 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer SA-NV  
Jan Mommaertslaan 14  
B-1831 Diegem (Machelen)

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

BE114572

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 1980.

Datum van de laatste verlenging: 19 juni 2009.

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 11/2022