

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Diane-35 Diario

2. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Sexualhormone

Gestagen-Estrogen-Kombination mit antiandrogener Wirkung

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

1 Dragee enthält

2 mg Cyproteronacetat und 0,035 mg Ethinylestradiol

3.3 Sonstige Bestandteile

Lactose, Talkum, Magnesiumstearat, Maisstärke, Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon), Glycerol, Calciumcarbonat, Macrogol, Tindioxid (E 171), Saccharose, Eisenoxidhydrat (E 172), Montanglycolwachs.

4. Anwendungsgebiete

Androgenisierungserscheinungen bei der Frau, die eine Hormonbehandlung erfordern:

- Akne, ausgeprägte Formen, wenn diese mit Entzündungen oder Knotenbildungen einhergehen (Acne papulopustulosa, Acne nodulocystica) oder die Gefahr einer Narbenbildung besteht und somit eine lokale Behandlung allein keinen Erfolg verspricht. Die Hormonbehandlung soll gegenüber einer systemischen Antibiotikatherapie abgewogen werden.
- Leichtere Formen von Hirsutismus.
- Androgenetische Alopezie.

Hinweis:

Obwohl Diane-35 Diario empfängnisverhütend wirkt, soll es nur bei Patientinnen zum Einsatz kommen, die aufgrund der oben beschriebenen Krankheitsbilder hormonell behandelt werden müssen (siehe auch unter: Gegenanzeigen, Nebenwirkungen. Zur Dauer der Behandlung siehe unter: Art und Dauer der Anwendung).

5. Gegenanzeigen

- Bestehender Schwangerschaftswunsch, Schwangerschaft, Stillzeit,
- schwere Leberfunktionsstörungen (auch Ausscheidungsstörungen wie Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom), vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren,
- vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Krankheiten sowie dazu disponierende Zustände (z.B. Defekte des Gerinnungssystems mit Thromboseneigung, bestimmte Herzkrankheiten), schwerer Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen, Sichelzellenanämie, Fettstoffwechselstörungen, schwerere Formen der Hypertonie,
- ungeklärte uterine Blutungen, Migraine accompagnée, Raucherinnen (siehe Pkt. 8. Warnhinweise),
- Mamma- oder Endometriumkarzinom bzw. Verdacht darauf (auch nach Behandlung),
- idiopathischer Schwangerschaftsikerus, schwerer Schwangerschaftspruritus oder Herpes gestationis in der Anamnese, Otosklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften.

Gründe für das sofortige Absetzen: Kopfschmerzen, die erstmalig migräneartig oder häufiger ungewohnt stark auftreten, akute sensorische Störungen, Wahrnehmungsstörungen (Seh-, Hörstörungen) sowie Bewegungsstörungen, insbesondere

Lähmungen (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls), erste Anzeichen von Thrombophlebitiden oder thromboembolischen Erscheinungen sowie geplante Operationen (6 Wochen vorher) und längere Immobilisation (z.B. nach Unfällen), Auftreten von Ikterus, anikterischer Hepatitis oder generalisiertem Pruritus, Zunahme epileptischer Anfälle, stärkerer Blutdruckanstieg, Schwangerschaft.

6. Nebenwirkungen

Vereinzelte Spannungsgefühl in den Brüsten, Magenbeschwerden, Übelkeit, Kopfschmerzen, Beeinflussung des Körpergewichtes und der Libido, depressive Verstimmungen, Chloasma, Zwischenblutungen.

In Einzelfällen wurde über eine schlechtere Verträglichkeit von Kontaktlinsen berichtet.

Wirkung auf das Brustdrüsengewebe: Geschlechtshormone haben einen Einfluss auf das Brustdrüsengewebe, wodurch seine Empfindlichkeit gegenüber anderen, die Krebsentstehung begünstigenden Faktoren erhöht werden kann. Allerdings sind Geschlechtshormone nur einer unter verschiedenen möglichen anderen, nicht mit der Einnahme hormonaler Empfängnisverhütungsmittel verbundenen Risikofaktoren. Epidemiologische Studien, die die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen hormonalen Empfängnisverhütungsmitteln und Brustkrebs untersuchten, lassen offen, ob diese Erkrankung bei Frauen bis zum mittleren Lebensalter häufiger bei langdauernder und bereits frühzeitig begonnener Einnahme oraler Kontrazeptiva auftritt.

In Einzelfällen wurde das Auftreten von Brustsekretion und -vergrößerungen beobachtet.

In folgenden Fällen ist eine sorgfältige Überwachung durch den Arzt erforderlich: Diabetes mellitus, Hypertonie, Varikosis, Phlebitis, Otosklerose, multiple Sklerose, Epilepsie, Chorea minor, Porphyrie oder latente Tetanie, gutartiger Gebärmuttergeschwulst, Endometriose oder Mastopathie.

Auch Frauen über 40 Jahre und Frauen mit vorausgegangenen Venenentzündungen sowie Neigung zu Diabetes sollten besonders überwacht werden.

Die Einnahme hormonhaltiger Arzneimittel wie Diane-35 Diario ist mit einem erhöhten Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Krankheiten (z.B. venöse Thrombosen, Lungenembolien, Schlaganfall, Herzinfarkt) verbunden. Dieses Risiko kann durch zusätzliche Faktoren (Rauchen, Hypertonie, Störung der Blutgerinnung oder des Fettstoffwechsels, erhebliches Übergewicht, Varizen, vorausgegangene Phlebitiden und Thrombosen) weiter erhöht werden, siehe Pkt. 8. Warnhinweise.

Hinweis:

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

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

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Verschiedene Substanzen, z.B. Barbiturate, Rifampicin, und Antiepileptika (wie Barbexaclone, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon) beschleunigen die Metabolisierung von Sexualhormonen (mögliche Wirkungsbeeinträchtigung); auch durch Veränderung der Darmflora sind erniedrigte Wirkstoffspiegel bei gleichzeitiger Einnahme einiger Antibiotika (z.B. Ampicillin) beobachtet worden. Dabei wurden sowohl erhöhte Raten von Zwischenblutungen als auch einzelne Schwangerschaften registriert.

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

Hinweis:

Diane-35 Diario darf nicht mit Arzneimitteln, die zum Zweck der hormonellen Empfängnisverhütung angewendet werden, kombiniert werden; solche sind ggf. vor Beginn der Therapie mit Diane-35 Diario abzusetzen (siehe hierzu auch „Dosierungsanleitung“ und „Art und Dauer der Anwendung“).

8. Warnhinweise

Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) birgt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung von KOK. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Dieses erhöhte Risiko bei der Anwendung eines KOK ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1-2 % der Fälle führt eine VTE zum Tode.

Es ist nicht bekannt, welchen Einfluss Diane-35 Diario im Vergleich zu anderen KOK auf das VTE-Risiko hat.

Wegen der Möglichkeit erheblicher Gesundheitsschäden durch thromboembolische Ereignisse (siehe Nebenwirkungen) sind begünstigende Faktoren (z.B. Varizen, vorausgegangene Phlebitiden und Thrombosen sowie Herzerkrankungen, erhebliches Übergewicht, Störungen der Blutgerinnung) bei der Anwenderin sorgfältig zu ermitteln und in die Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels einzubeziehen.

Frauen, die älter als 30 Jahre sind, sollen nicht rauchen, wenn sie hormonhaltige Arzneimittel wie Diane-35 Diario erhalten (erhöhtes „relatives Risiko“ für Thromboembolien, speziell arterielle Thrombosen, bei Raucherinnen).

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

entfällt

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

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

Der Empfängnisschutz beginnt mit dem ersten Einnahmetag und besteht auch während der 7tägigen Pausen. Die gleichzeitige Anwendung hormonaler Empfängnisverhütungsmittel muss deswegen unterbleiben.

Störungen des Gerinnungssystems sind auszuschließen, wenn bei Blutsverwandten bereits im jüngeren Alter thromboembolische Krankheiten (z.B. tiefe Venenthrombosen, Schlaganfall, Herzinfarkt) aufgetreten sind. Eine Schwangerschaft ist auszuschließen. Tritt unter der Anwendung von Diane-35 Diario eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Die vorausgegangene Einnahme von Diane-35 Diario ist jedoch kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch.

Die Einnahme von täglich 1 Dragee wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Menstruation) begonnen.

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

Nachdem die Packung aufgebraucht ist, wird eine Pause von 7 Tagen eingelegt, in der es zu einer Entzugsblutung kommt. Vier Wochen nach Einnahmebeginn, d.h. am gleichen Wochentag, fängt man mit der nächsten Diane-35 Diario-Packung an usw.

11. Art und Dauer der Anwendung

Behandlungsdauer

Bei der Behandlung von Androgenisierungserscheinungen ist im Allgemeinen ein Erfolg nicht sofort zu erwarten. In allen Fällen ist eine mehrmonatige Therapie erforderlich. Es wird empfohlen, Diane-35 Diario nach dem Abklingen der Symptome noch über mindestens 3-4 Zyklen anzuwenden.

Lässt sich bei

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

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

Sobald die Androgenisierungserscheinungen abgeklungen sind, jedoch weiter der Wunsch nach Konzeptionsschutz besteht, ist evtl. auf ein niedrigdosiertes orales Kontrazeptivum umzustellen. Bei erneut auftretenden androgenetischen Symptomen kann wieder mit Diane-35 Diario behandelt werden.

Anwendung nach Entbindung oder Abort

Im Anschluss an eine Entbindung (oder Fehlgeburt) sollte Diane-35 Diario frühestens nach dem ersten normalen biphasischen Zyklus angewendet werden.

Die Phase nach einer Entbindung oder Fehlgeburt bis zur ersten Spontanblutung ist häufig anovulatorisch und der sich danach anschließende Zyklus infolge einer vorzeitigen Ovulation oft verkürzt. Falls Diane-35 Diario bereits mit dem Einsetzen der ersten Blutung eingenommen wird, besteht in den ersten zwei Wochen u.U. kein sicherer Konzeptionsschutz, weil es möglicherweise nicht mehr gelingt, diese Ovulation zu unterdrücken.

Erfordern medizinische Gründe einen sofortigen sicheren Konzeptionsschutz, ist daher mit der Einnahme von Diane-35 Diario ausnahmsweise bis zum 12. (jedoch nicht vor dem 7.) Tag post partum bzw. bis zum 5. Tag post abortum zu beginnen, vorausgesetzt, die Frauen stillen nicht.

Unregelmäßige Einnahme

Wenn die Einnahme eines Diane-35 Diario-Dragees zur gewohnten Zeit vergessen wurde, muss sie innerhalb von 12 Stunden nachgeholt werden. Bei einem Zeitabstand von mehr als 36 Stunden zum letzten Dragee ist der Konzeptionsschutz nicht mehr zuverlässig. Dennoch soll die Anwendung aus der angebrochenen Packung fortgesetzt werden, um eine vorzeitige Entzugsblutung zu vermeiden. Die vergessenen Dragees sind dabei auszulassen und auch anschließend nicht mehr einzunehmen. Zusätzlich empfehlen sich während dieser Zeit andere, nichthormonale Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode).

Ausbleiben der Entzugsblutung

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

Verhalten bei Zwischenblutungen

Bei Zwischenblutungen ist die Einnahme von Diane-35 Diario unbedingt fortzusetzen. Schmierblutungen sistieren meist von selbst oder können - ebenso wie die Zwischenblutungen in Menstruationsstärke (Durchbruchblutungen) – durch die zusätzliche Gabe von täglich 1-2 Tabletten Progyon C (nicht jedoch über das letzte Dragee einer Packung Diane-35 Diario hinaus) innerhalb von 4-5 Tagen beseitigt werden.

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

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

Verhalten bei Erbrechen, Darmaffektionen u.a. die Sicherheit herabsetzenden Umständen

Die Einnahme aus der angebrochenen Packung sollte in jedem Fall fortgesetzt werden, um eine vorzeitige Entzugsblutung zu vermeiden. Handelt es sich um ein kurzdauerndes Ereignis, sind in dem betreffenden Zyklus zusätzlich andere, nicht-hormonale Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode) anzuwenden.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Erfahrungen zur Überdosierung beim Menschen liegen nicht vor.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Als Folge der kompetitiven Verdrängung der Androgene an den Erfolgsorganen durch Cyproteronacetat kommt es zu einer allmählichen Rückbildung der Androgenisierung, unabhängig davon, ob erhöhte Androgenwerte oder erhöhte periphere Empfindlichkeit Ursache der Störung sind. Die Senkung der Androgenkonzentration hat einen zusätzlichen Therapieeffekt.

fekt. Vermehrte Talgdrüsenfunktion bei Akne und Seborrhö sowie leichtere Formen von androgenetischer Alopezie und pathologischer Behaarung bei Hirsutismus werden günstig beeinflusst.

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

Der Konzeptionsschutz beginnt mit dem ersten Einnahmetag.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizitätsprüfungen bei einmaliger Verabreichung ergaben, dass die im Präparat Diane-35 Diario vorliegenden Wirkstoffe Ethinylestradiol und Cyproteronacetat als praktisch ungiftig einzustufen sind. Auch bei versehentlicher einmaliger Einnahme eines Vielfachen der für die Therapie erforderlichen Dosierung ist nicht mit einem akuten Vergiftungsrisiko zu rechnen.

In tierexperimentellen systemischen Verträglichkeitsprüfungen bei wiederholter oraler Verabreichung traten keine systemischen Unverträglichkeitserscheinungen auf, die gegen die Anwendung des Präparates in der für die Indikation erforderlichen Dosierung sprechen.

Tierexperimentelle Untersuchungen zum Nachweis einer sensibilisierenden Wirkung von Ethinylestradiol und Cyproteronacetat wurden nicht durchgeführt. Die langjährige klinische Erfahrung zeigte nur ganz vereinzelt Verdachtsfälle allergischer Reaktionen, eine sensibilisierende Wirkung ließ sich nicht eindeutig nachweisen.

Die Gabe von Cyproteronacetat während der hormonsensiblen Differenzierungsphase der Genitalorgane (etwa ab Tag 45 der Schwangerschaft) könnte nach hohen Dosierungen bei männlichen Feten Feminisierungserscheinungen verursachen. Die Beobachtung von männlichen Neugeborenen, die intrauterin gegenüber Cyproteronacetat exponiert waren, hat keine Feminisierungserscheinungen ergeben. Dennoch ist die Schwangerschaft eine Kontraindikation für die Anwendung von Diane-35 Diario. Untersuchungen zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität mit der Kombination beider Wirkstoffe ergaben für eine Behandlung während der Organogenese (Behandlungsende vor Abschluss der Differenzierung der äußeren Geschlechtsorgane) keine Hinweise auf ein teratogenes Potential, das über die bekannte Beeinflussung der Differenzierung des männlichen Genitaltraktes hinausginge.

Die Prüfung von Cyproteronacetat in einer anerkannten Standard-Testbatterie ergab keinen Hinweis auf eine mutagene Wirkung. In weiteren Untersuchungen führte Cyproteronacetat jedoch zu DNA-Adduktbildung (und Anstieg der Reparatursynthese) in Leberzellen von Ratten, Affen und Menschen. Diese DNA-Adduktbildung wurde unter Expositionsbedingungen beobachtet, die bei empfohlener therapeutischer Dosierung auftreten könnten. Eine Folge der In-vivo-Behandlung war eine erhöhte Inzidenz fokaler, möglicherweise präneoplastischer Leberzellherde mit veränderter Enzymexpression in weiblichen Ratten.

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

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

13.3 Pharmakokinetik

Cyproteronacetat

Cyproteronacetat (CPA) wird nach oraler Gabe über einen weiten Dosisbereich vollständig resorbiert. Die Einnahme von Diane-35 Diario führt nach 1,6 Stunden zu einem maximalen Serumspiegel von 15 ng CPA/ml. Nachfolgend sinken die Serumkonzentrationen in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 0,8 Stunden und 2,3 Tagen ab. Die Clearance von CPA aus Serum beträgt $3,6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. CPA wird über verschiedene Abbauewege metabolisiert, unter anderem über Hydroxylierungs- und Konjugationsschritte. Der Hauptmetabolit im Humanplasma ist das 15 β -Hydroxy-CPA.

Ein Teil der verabreichten Dosis an CPA wird unverändert über die Galle ausgeschieden. Der überwiegende Dosisanteil wird in Form von Metaboliten über die Niere und die Galle in einem Verhältnis von 3:7 mit einer Halbwertszeit von 1,9 Tagen ausgeschieden. Die Elimination der Metabolite aus dem Plasma erfolgt mit einer vergleichbaren Geschwindigkeit (Halbwertszeit von 1,7 Tagen). CPA liegt im Serum nahezu ausschließlich in proteingebundener Form vor. Etwa 3,5-4,0 % des CPA liegen in freier Form vor, der verbleibende Rest wird an Albumin gebunden. Eine Bindung des CPA an SHBG ist

nicht nachweisbar, daher nehmen Veränderungen in der SHBG-Konzentration auch keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPA.

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

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

Rauchen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPA.

Ethinylestradiol

Oral verabreichtes Ethinylestradiol (EE₂) wird rasch und vollständig resorbiert. Nach einmaliger Einnahme von Diane-35 Diario werden nach 1,7 Stunden maximale EE₂-Spiegel von etwa 80 pg/ml gefunden. Nachfolgend sinken die EE₂-Konzentrationen im Plasma in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 1-2 Stunden und ca. 20 Stunden ab. Aus analytischen Gründen können diese Parameter nur nach Verabfolgung höherer Dosen berechnet werden.

Für EE₂ wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von etwa 5 l/kg und eine metabolische Clearance aus Plasma von etwa 5 ml/min/kg ermittelt.

EE₂ wird in hohem Ausmaß, aber nicht spezifisch, an Serumalbumin gebunden. 2 % der Substanz liegen in freier Form vor. Während der Resorption und der ersten Passage durch die Leber wird EE₂ metabolisiert, woraus sich eine verminderte absolute und variable orale Bioverfügbarkeit ergibt. Unverändertes EE₂ wird nicht ausgeschieden. Die Metabolite von EE₂ werden über die Niere und Galle in einem Verhältnis von 4 : 6 mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Tag ausgeschieden.

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

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

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

13.4 Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von CPA beträgt 88 %. Die relative Bioverfügbarkeit von CPA aus Diane-35 Diario, verglichen mit einer wässrigen Mikrokristallsuspension, betrug 109 %.

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

14. Sonstige Hinweise

Leber

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

Einfluss auf klinisch-chemische Normalwerte

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

Andere Stoffwechselfunktionen

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

15. Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

keine erforderlich

16a. Entsorgung (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln)

keine

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

21 Dragees (in Kalenderpackung)

3x21 Dragees

6x21 Dragees

18. Stand der Information

November 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH

Am Gänslehen 4 - 6

83451 Piding

Tel.: 08651/704-0