

Die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation, die überarbeitet wurden (mit markierten Änderungen) finden Sie im Folgenden. Wir weisen darauf hin, dass diese Texte noch nicht von der Europäischen Kommission endgültig beschieden worden sind. Die endgültige Aktualisierung der Produktinformation erfolgt nach Veröffentlichung der Kommissionsentscheidung in Abstimmung mit den Behörden.

Auf den folgenden Seiten werden zu streichende Textpassagen durchgestrichen (-----), sowie aufzunehmende oder geänderte Textpassagen **fett und unterstrichen** präsentiert:

Angaben in der Fachinformation

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 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 auch empfängnisverhütend wirkt, sollte es nicht ausschließlich zur Empfängnisverhütung angewendet werden, sondern nur bei Frauen zum Einsatz kommen, die aufgrund der oben beschriebenen androgen-abhängigen Krankheitsbilder behandelt werden müssen (siehe auch unter: Abschnitt 4.3 "Gegenanzeigen", Abschnitt 4.8 "Nebenwirkungen". Zur Dauer der Behandlung siehe unter: Abschnitt 4.2 "Dosierung, Art und Dauer der Anwendung").~~

~~Es wird erwartet, dass es in fast allen Fällen zu einem vollständigen Abklingen der Akne kommt, und zwar häufig bereits innerhalb von wenigen Monaten. In besonders schwierigen Fällen kann allerdings eine längere Behandlung erforderlich sein, bevor sich der volle Erfolg zeigt.~~

~~Es wird empfohlen, dass die Behandlung 3 bis 4 Zyklen nach dem vollständigen Abklingen der Symptome beendet wird und dass Diane-35 nicht ausschließlich zur Empfängnisverhütung weiter angewendet wird.~~

~~Falls die androgen-abhängigen Krankheitsbilder wieder auftreten, kann erneut mit Diane-35 behandelt werden.~~

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Behandlungsdauer

~~Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere der Androgenisierungserscheinungen und dessen Therapieerfolg. Im Allgemeinen ist eine mehrmonatige Therapie erforderlich.~~

Dauer der Anwendung

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

Akne und Seborrhö erfordern in der Regel eine kürzere Behandlung als Hirsutismus ~~und Alopezie~~. Es wird empfohlen, dass die Behandlung 3 bis 4 Zyklen nach dem vollständigen Abklingen der Symptome beendet wird.

Lässt sich bei

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

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

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

[...]

4.3 Gegenanzeigen

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

- ~~— bestehendes oder vorausgegangenes venöses thrombotisches/thromboembolisches Ereignis (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie),~~

- bestehendes oder vorausgegangenes arterielles thrombotisches/thromboembolisches Ereignis (z.B. Myokardinfarkt) oder bestehende oder vorausgegangene Prodromi einer Thrombose (z.B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke)
- sowie zu thrombotischen oder embolischen Ereignissen disponierende Zustände (z. B. Defekte des Gerinnungssystems mit Thromboseneigung, bestimmte Herzkrankheiten);
- bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult
- Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder multipler Risikofaktoren für venöse oder arterielle Thrombosen kann ebenfalls eine Kontraindikation darstellen (siehe Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung");
- Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen, Sichelzellenanämie, schwerere Formen der Hypertonie;
- **Gleichzeitige Anwendung eines anderen hormonalen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 4.1)**
- **Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)**
- **Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombose (z. B. Myokardinfarkt) oder vorausgehende Erkrankungen (z. B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke).**
- **Bestehendes oder vorausgegangenes zerebrovaskuläres Ereignis**
- **Vorhandensein eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse - oder arterielle Thrombose (siehe Abschnitt 4.4) wie z. B.:**
 - **Diabetes mellitus mit Gefäßsymptomen**
 - **Schwere Hypertonie**
 - **Schwere Dyslipoproteinämie**
- **Vererbte oder erworbene Prädisposition für eine venöse oder arterielle Thrombose wie z. B. Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz), Antithrombin-III-Mangel, Protein C Mangel, Protein S Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus Antikoagulans)**
- Eigen- oder Familienanamnese mit bekannter, idiopathischer venöser Thromboembolie (VTE) (wobei sich die Familienanamnese auf eine VTE bereits im relativ jungen Alter bei einem Geschwister- oder Elternteil bezieht),
- Schwere Lebererkrankungen (auch Ausscheidungsstörungen wie Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom) solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben ,
- vorausgegangene oder bestehende (benigne oder maligne) Lebertumoren,
- diagnostisch ungeklärte vaginale Blutungen,
- Migräne mit fokalen, neurologischen Störungen in der Anamnese,
- Raucherinnen (siehe Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung"),
- bekannte oder vermutete maligne Erkrankungen der Genitalorgane oder der Mammae, wenn diese durch Sexualhormone beeinflusst werden,
- idiopathischer Schwangerschaftsikerus, schwerer Schwangerschaftspruritus oder Herpes gestationis in der Anamnese, Otosklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften,
- bestehender Schwangerschaftswunsch, Schwangerschaft, Stillzeit,
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

Diane-35 soll nicht von Männern angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diane-35 ähnelt in der Zusammensetzung den kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK). Die folgenden Warnhinweise für KOK's gelten damit auch für Diane-35.

Wenn eine/-r der unten aufgeführten Erkrankungen/ Risikofaktoren vorliegt, sollte der Nutzen von Diane-35 gegen mögliche Risiken, die sich für die einzelne Frau daraus ergeben könnten, abgewogen und mit der Frau besprochen werden, bevor sie sich für die Einnahme entscheidet. Im Falle einer Ausweitung, Verschlechterung oder eines erstmaligen Auftretens einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren soll die Frau ihren Arzt aufsuchen. Dieser sollte dann entscheiden, ob das Arzneimittel abgesetzt werden muss.

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

Dauer der Anwendung

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

Liegt eine/r der nachstehend erwähnten aufgeführten Erkrankungen/Risikofaktoren vor, sollte der Nutzen der Anwendung von Diane-35 gegen die möglichen Risiken für jede einzelne Frau abgewogen und mit ihr besprochen werden, bevor sie sich dazu entschließt, Diane-35 anzuwenden. Bei einer Verschlechterung, /Exazerbation oder bei erstmaligem Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren sollte die Frau sich an ihren Arzt wenden. Der Arzt sollte dann entscheiden, ob die Anwendung von Diane-35 beendet werden sollte.

- **Gefäßkrankungen Kreislaufkrankungen**

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogengehalt (< 50 µg Ethinylestradiol) bei bis zu 40 Fällen pro 100.000 Frauenjahre liegt. Im Vergleich dazu beträgt die Inzidenz unter den Nichtanwenderinnen 5 bis 10 Fälle pro 100.000 Frauenjahre.

Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) oder von Diane-35 birgt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE), einschließlich tiefer venöser Thrombosen und Lungenembolien, im Vergleich zur Nichtanwendung von KOK. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines KOK bzw. einer erneuten Anwendung nach einer Einnahmepause von mindestens einem Monat 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. Die vollständige Genesung von einer solchen Erkrankung ist nicht immer möglich, in 1-2% der Fälle führt eine VTE zum Tode.

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

In epidemiologischen Studien haben sich Anzeichen dafür ergeben, dass die Inzidenz von VTE bei der Anwendung von Diane-35 höher ist als bei der Anwendung von KOK mit geringem Estrogengehalt (< 50µg Ethinylestradiol).

Epidemiologische Studien deuten auf einen Zusammenhang hin zwischen der Anwendung von KOK und einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolien (Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken (TIA)). Diese Ereignisse treten selten auf. Bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva wurde sehr selten von Thrombosen in anderen Blutgefäßabschnitten, z.B. in den Leber-, Mesenterial-, Nieren- oder Netzhautvenen und -arterien berichtet. Es besteht kein Konsens darüber, ob das Auftreten solcher Ereignisse in Zusammenhang mit der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva steht.

Symptome einer venösen oder arteriellen Thrombose können sein:

- ungewöhnliche Schmerzen oder Schwellungen an einem Bein,
- plötzlich einsetzende starke Schmerzen in der Brust, möglicherweise in den linken Arm ausstrahlend,
- plötzlich auftretende Atemnot,
- plötzlich auftretender Husten,
- ungewöhnliche, starke oder anhaltende Kopfschmerzen,
- plötzlicher partieller oder kompletter Visusverlust,
- Diplopie,
- undeutliche Sprache oder Aphasie,
- Vertigo,
- Kollaps mit oder ohne fokalem Krampfanfall,
- plötzliche Schwäche oder ausgeprägtes Taubheitsgefühl einer Körperseite oder eines Körperteils,
- Störungen der Motorik,
- akutes Abdomen.

- **Die Anwendung von Diane-35 birgt im Vergleich zur Nichtanwendung ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung von Diane-35 durch eine Frau oder bei der erneuten Anwendung oder einem Wechsel nach einer Anwendungspause von mindestens einem Monat am größten. Eine VTE kann in 1-2 % der Fälle zum Tode führen.**
- **Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die VTE-Inzidenz bei Anwenderinnen von Diane-35 1,5- bis 2-mal so groß ist wie bei Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) und möglicherweise ähnlich dem Risiko für Desogestrel-/Gestoden-/Drospirenon-haltige KOK.**
- **Die Anwendergruppe von Diane-35 umfasst wahrscheinlich Patientinnen, die ein angeborenes erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, wie z. B. bei dem polyzystischen Ovarialsyndrom.**
- **Epidemiologische Studien haben die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva außerdem mit einem erhöhten Risiko für eine arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke) in Verbindung gebracht.**

- Sehr selten wurde bei Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva über das Auftreten einer Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, z. B. in den Arterien und Venen der Leber, des Mesenteriums, der Niere, des Gehirns oder der Netzhaut.
- Symptome einer Venen- oder Arterienthrombose oder eines zerebrovaskulären Ereignisses können sein: ungewöhnliche Schmerzen und/oder-Schwellung in einem Bein; plötzliche starke Brustschmerzen, unabhängig davon, ob diese in den linken Arm ausstrahlen; plötzliche Atemnot; plötzlich auftretender Husten; jegliche ungewöhnlichen, schweren, anhaltenden Kopfschmerzen; plötzlicher teilweiser oder vollständiger Verlust des Sehvermögens; Doppeltsehen; undeutliche Sprache oder Aphasie; Vertigo; Kollaps mit oder ohne fokalem Krampfanfall; Schwäche oder ausgeprägtes Taubheitsgefühl, die/das plötzlich eine Seite oder einen Teil des Körpers befällt; motorische Störungen; „akutes“ Abdomen.

Das Risiko venöser thromboembolischer Komplikationen bei Anwenderinnen von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption steigt mit:

- zunehmendem Alter,
- einer positiven Familienanamnese (Auftreten von venösen thromboembolischen Ereignissen bei einem Geschwister oder Elternteil im relativ jungen Alter). Wenn eine erbliche Prädisposition vermutet wird, sollte eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung eines Kombinationspräparates zur oralen Kontrazeption entschieden wird,
- längerfristiger Immobilisierung, größeren chirurgischen Eingriffen, operativen Eingriffen an den Beinen oder ausgedehnten Traumen. In diesen Situationen ist es ratsam, das orale Kontrazeptivum abzusetzen (im Falle eines elektiven chirurgischen Eingriffs mindestens 4 Wochen vorher) und mit der Einnahme erst wieder 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung zu beginnen. Es sollte eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden, falls die „Pille“ oder Diane-35 nicht rechtzeitig abgesetzt worden ist,
- erhebliches Übergewicht (Body mass index über 30 kg/m^2),
- über die mögliche Bedeutung von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bei erstmaligem Auftreten oder progredientem Verlauf einer venösen Thrombose besteht kein Konsens.

Das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse steigt mit:

- zunehmendem Alter;
- Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und zunehmendem Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen über 35 Jahren, sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie Diane-35 anwenden wollen);
- positiver Familienanamnese (d. h. eine venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte Prädisposition vermutet wird, sollte eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums entschieden wird;
- längerer Immobilisierung, größeren chirurgischen Eingriffen, jeglichen operativen Eingriffen an den Beinen oder einem schweren Trauma. In diesen Situationen wird empfohlen, die Anwendung zu beenden (bei einer

elektiven Operation mindestens vier Wochen im Voraus) und erst zwei Wochen nach vollständiger Mobilisierung wieder aufzunehmen. Wenn die Anwendung von Diane-35 nicht im Voraus abgesetzt wurde, sollte eine Thromboseprophylaxe

in Betracht gezogen werden.

- Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²).

~~Das Risiko arterieller thromboembolischer Komplikationen oder eines zerebrovaskulären Insults bei Anwenderinnen von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption steigt mit:~~

- Zunehmendem Alter,
- Rauchen (Frauen, die älter als 30 Jahre sind, sollen nicht rauchen, wenn sie hormonhaltige Arzneimittel wie Diane-35 erhalten (erhöhtes „relatives Risiko“ für Thromboembolien, speziell arterielle Thrombosen, bei Raucherinnen));
- Fettstoffwechselstörungen,
- Übergewicht,
- Herzklappenerkrankungen,
- Vorhofflimmern,
- Hypertonie,
- Diabetes,
- und Migräne.

- Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder ein zerebrovaskuläres Ereignis steigt mit:

- zunehmendem Alter;
- Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und zunehmendem Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen über 35 Jahre sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie Diane-35 anwenden wollen);
- Dyslipoproteinämie;
- Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²);
- Hypertonie;
- Migräne;
- Herzklappenerkrankung;
- Vorhofflimmern;
- positiver Familienanamnese (arterielle Thrombose bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte Prädisposition vermutet wird, sollte eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums entschieden wird;

- Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Kreislaufereignissen verbunden wurden, sind Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankung (z. B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellanämie.

- Das erhöhte Risiko für eine Thromboembolie im Wochenbett ist zu berücksichtigen (Informationen zu „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

- Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrades einer Migräne während der Anwendung von Diane-35 (was Vorbote für ein zerebrovaskuläres Ereignis sein kann) kann ein Grund für das sofortige Absetzen von Diane-35 sein.

Frauen, die Diane-35 anwenden, sollten ausdrücklich darauf hingewiesen werden, sich bei möglichen Symptomen einer Thrombose an ihren Arzt zu wenden. Bei einer vermuteten oder bestätigten Thrombose muss Diane-35 abgesetzt werden. Aufgrund der Teratogenität von Antikoagulanzen (Kumarinen) sollte eine Kontrazeption mit geeigneten Verhütungsmethoden begonnen werden.

Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Diane-35:

- migräneartige Kopfschmerzen, die erstmalig oder verstärkt auftreten oder ungewöhnlich häufig oder ungewohnt stark auftretende Kopfschmerzen,
- akute Seh- oder Hörstörungen oder andere Wahrnehmungsstörungen ,
- sowie Bewegungsstörungen, insbesondere Lähmungen (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls), erste Anzeichen von Thrombophlebitiden oder thromboembolischen Erscheinungen (zum Beispiel ungewohnte Schmerzen oder Schwellungen in einem oder beiden Beinen, stechende Schmerzen beim Atmen oder Husten unklarer Ursache). Schmerz- oder Engegefühl im Brustraum,
- 6 Wochen vor einer geplanten großen Operation (z. B. abdominal, orthopädisch) , jegliche chirurgische Eingriffe an den Beinen, ärztliche Behandlung von Varizen oder längere Immobilisation, z. B. nach Unfällen oder einer Operation. Mit der Einnahme darf nicht früher als zwei Wochen nach vollständiger Mobilisierung wieder begonnen werden. Bei Notoperationen ist üblicherweise eine Thromboseprophylaxe indiziert, z.B. mit Heparin subkutan.
- Auftreten von Gelbsucht, Hepatitis oder generalisiertem Pruritus,
- Zunahme epileptischer Anfälle,
- stärkerer Blutdruckanstieg,
- Einsetzen von schweren Depressionen,
- starke Oberbauchschmerzen oder Lebervergrößerung,
- deutliche Verschlechterung von Erkrankungen, die sich bekanntermaßen während der Anwendung von hormonalen Empfängnisverhütungsmitteln oder Schwangerschaft verschlimmern,
- Schwangerschaft ist ein Grund für das sofortige Absetzen, weil einige Untersuchungen darauf schließen lassen, dass orale Kontrazeptiva, die in der frühen Schwangerschaft eingenommen werden, möglicherweise das Risiko fetaler Fehlbildung leicht erhöhen könnten. Andere Untersuchungen bestätigten dies wiederum nicht. Die Möglichkeit kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Falls ein solches Risiko überhaupt bestehen sollte, ist aber sicher, dass es gering ist.

Bei den Frauen, die Diane-35 zur Behandlung von schwerer Akne, leichteren Formen von Hirsutismus oder androgenetischer Alopezie anwenden, ist es sehr wahrscheinlich, dass sich darunter Frauen befinden, die von Natur aus ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, wie zum Beispiel in Verbindung mit polyzystischem Ovarialsyndrom.

Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern:

~~Diabetes mellitus, Hypertonie, Varikosis, Phlebitis, Otosklerose, Epilepsie, Chorea minor, Porphyrie, gutartige Gebärmuttergeschwulst.~~

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

~~Zu beachten ist ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse im Wochenbett (Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit siehe Punkt 4.6).~~

~~Weitere Erkrankungen, bei denen Gefäßkomplikationen auftreten können, sind Diabetes mellitus, polyzystisches Ovarialsyndrom, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa).~~

~~Biochemische Faktoren können Hinweise geben auf eine erbliche oder erworbene Disposition für venöse oder arterielle Thrombosen. Zu diesen Faktoren zählen die Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC), die Hyperhomocysteinämie, der Antithrombin III-Mangel, der Protein C-Mangel, der Protein S-Mangel, sowie Antiphospholipid-Antikörper (z.B. Antikardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulant).~~

- *Tumoren*

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, welche Rolle hier die schwer fassbaren Auswirkungen des Sexualverhaltens und andere Faktoren wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) spielen.

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

In seltenen Fällen sind nach Anwendung von Steroidhormonen, zu denen auch die in Diane-35 enthaltenen Wirkstoffe gehören, gutartige, noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden, zu deren möglichen Komplikationen lebensgefährliche Blutungen in die Bauchhöhle gehören können. Wenn unklare Oberbauchbeschwerden, eine Leberver-

größerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Verminderte Wirksamkeit

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

Diane-35 enthält 31 mg Lactose pro Tablette. Patienten mit seltener genetisch veranlagter Galactose- oder Fructose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Diane-35 nicht einnehmen.

4.8 Nebenwirkungen

~~Für alle Frauen, die Diane-35 anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thromboembolien (z.B. venöse Thrombosen, Lungenembolien, Schlaganfall, Herzinfarkt). Für weitere Informationen siehe auch Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung".~~

~~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 Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung".~~

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

Zu weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Lebertumoren, Zervix- und Mammakarzinom siehe Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung".

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

Systemorganklasse	Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen		
	Häufig ≥ 1/100	Gelegentlich < 1/100, ≥ 1/1000	Selten < 1/1000
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenintoleranz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Blutdruck-erhöhungen	Gewichtsabnahme
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention	

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne	
Psychiatrische Erkrankungen	depressive Stimmung, Stimmungsschwankungen	Beeinflussung der Libido	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Brustspannungen Zwischenblutungen	Hypertrophie der Brust	Brustdrüsensekretion, vaginaler Ausfluss
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Urtikaria Chloasma	Erythema nodosum, Erythema multiforme
<u>Gefäßerkrankungen</u>			<u>Thromboembolie</u>

Über die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde bei Anwenderinnen von KOKs berichtet (siehe hierzu Abschnitt 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“):

- Venöse thromboembolische Erkrankungen,
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen,
- Zerebrovaskuläre Insulte,
- Hypertonie,
- Hypertriglyzeridämie,
- Änderungen der Glucose-Toleranz bzw. Auswirkungen auf die periphere Insulinresistenz,
- Lebertumore (benigne oder maligne),
- Leberfunktionsstörungen,
- Chloasma,
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, die mit der Einnahme von KOKs in Verbindung gebracht werden, deren Ursache jedoch nicht eindeutig nachgewiesen ist: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Cholelithiasis, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea (Chorea minor), Herpes gestationis, otosklerose-bedingte Schwerhörigkeit, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Zervixkarzinom.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Häufigkeit von Brustkrebsdiagnosen ist bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsdiagnosen gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

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.

Unter der Anwendung von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption wurde auch über eine Verschlechterung von endogener Depression und Epilepsie berichtet.

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

Einfluss auf klinisch-chemische Normalwerte

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

Andere Stoffwechselfunktionen

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

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

Angaben in der Packungsbeilage

1. WAS IST DIANE-35 UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Diane-35 ist eine Gestagen-Estrogen-Kombination mit antiandrogener Wirkung.

Diane-35 wird angewendet bei:

Androgenisierungserscheinungen (durch eine verstärkte Wirkung von männlichen Sexualhormonen hervorgerufenen Erscheinungen) 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 unnatürlich vermehrter Gesicht- und Körperbehaarung (Hirsutismus);

— androgenbedingter Ausfall des Kopfhaares (androgenetische Alopezie).

Hinweis:

Obwohl Diane-35 auch empfängnisverhütend wirkt, sollte es nicht ausschließlich zur Empfängnisverhütung angewendet werden, sondern nur bei Frauen zum Einsatz kommen, die aufgrund der oben beschriebenen androgen-abhängigen Krankheitsbilder behandelt werden müssen. (Siehe auch unter: "Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diane-35 ist erforderlich", "Welche Nebenwirkungen sind möglich?"; zur Dauer der Behandlung siehe unter: "Wie ist Diane-35 einzunehmen?").

In fast allen Fällen kann, oftmals innerhalb einiger Monate, mit einem vollständigen Abklingen der Akne gerechnet werden. In besonders schweren Fällen kann allerdings eine längere Behandlungsdauer erforderlich sein, bevor die volle Wirksamkeit sichtbar wird.

Es wird empfohlen, dass die Behandlung 3 bis 4 Zyklen nach dem vollständigen Abklingen der Symptome beendet wird und dass Diane-35 nicht ausschließlich zur Empfängnisverhütung weiter angewendet wird.

Falls die androgen-abhängigen Krankheitsbilder wieder auftreten, kann erneut mit Diane-35 behandelt werden.

Diane-35 wird bei Frauen im gebärfähigen Alter zur Behandlung von Hauterkrankungen wie z. B. Akne, sehr fettiger Haut und übermäßigem Haarwachstum eingesetzt. Aufgrund seiner verhütenden Eigenschaften sollte es Ihnen nur dann verschrieben werden, wenn Ihr Arzt der Ansicht ist, dass eine Behandlung mit einem hormonalen Verhütungsmittel angebracht ist.

Sie sollten Diane-35 nur dann einnehmen, wenn sich Ihre Hauterkrankung nach der Anwendung anderer Therapien gegen Akne einschließlich äußerlicher Behandlungen und der Gabe von Antibiotika nicht gebessert hat.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON DIANE-35 BEACHTEN?

2.1 Diane-35 darf nicht eingenommen werden,

- bei eigener oder familiärer Vorgeschichte eines bekannten Verschlusses der Venen, der durch einen Blutpfropf unbekannter Herkunft verursacht wurde (bekannte, idiopathische venöse Thromboembolie (VTE)) (wobei sich die familiäre Vorgeschichte auf einen Gefäßverschluss bereits in relativ jungem Alter bei einem Geschwister oder Elternteil bezieht),
- bei bestehender oder vorausgegangener Blutpfropfbildung (thrombotische und thromboembolische Krankheiten) in den Venen (z.B. tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie),
- bei bestehender oder vorausgegangener Blutpfropfbildung in den Arterien (thrombotische und thromboembolische Ereignisse, z.B. Herzinfarkt) oder bei Vorstadien solcher durch Blutgerinnsel in den Arterien bedingten Erkrankungen (z.B. anfallsartiges Engegefühl im Brustkorb, so genannte Angina pectoris oder anfallsweise auftretende, durch Mangel durchblutung des Gehirns bedingte Sehstörungen oder Muskellähmung),
- bei Zuständen, die die Anfälligkeit für eine Blutpfropfbildung erhöhen (z. B. Störungen des Gerinnungssystems mit Neigung zu Blutpfropfbildung (Thrombose), bestimmte Herzkrankheiten),
- bei bestehendem oder vorausgegangenem Schlaganfall
- bei Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine Blutpfropfbildung in Venen oder Arterien (venöse oder arterielle Thrombosen) was ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen kann (siehe "Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diane-35 ist erforderlich"),
- bei Diabetes (mellitus) mit Gefäßveränderungen, einer bestimmten Blutkrankheit (Sichelzellanämie) und schwereren Formen des Bluthochdrucks,

Informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie mit der Anwendung von Diane-35 beginnen, wenn einer der nachfolgenden Punkte auf Sie zutrifft. Ihr Arzt kann Ihnen dann anraten, eine andere Behandlung anzuwenden:

- **wenn Sie ein anderes hormonales Verhütungsmittel benutzen;**
- **wenn Sie an einem Blutgerinnsel in Ihrem Bein (Thrombose), Ihrer Lunge (Lungenembolie) oder einem anderen Körperteil leiden (oder jemals gelitten haben);**
- **wenn Sie eine Krankheit haben (oder früher einmal gehabt haben), die Vorbote eines Herzinfarkts (z. B. Angina pectoris, die starke Brustschmerzen verursacht) oder eines leichten, vorübergehenden Schlaganfalls ohne bleibende Schäden (transitorische ischämische Attacke) sein kann;**
- **wenn Sie einen Herzinfarkt oder Schlaganfall haben (oder früher einmal gehabt haben);**

- **wenn Sie Erkrankungen haben, welche das Risiko für Blutgerinnsel in Ihren Arterien erhöhen können. Dies gilt für die folgenden Erkrankungen:**
 - **Zuckerkrankheit (Diabetes) mit Veränderungen der Blutgefäße**
 - **Stark erhöhter Blutdruck**
 - **Stark erhöhte Blutfettwerte (Cholesterin oder Triglyzeride):**
- **wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung (z. B. Protein-C-Mangel) haben;**
- **wenn Sie an Migräne mit Sehstörungen leiden (oder früher einmal gelitten haben).**
 - bei schweren Leberfunktionsstörungen (auch Ausscheidungsstörungen wie Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom), solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben,
 - bei vorausgegangenen oder bestehenden (gut- oder bösartigen) Lebertumoren,
 - bei Blutungen aus der Scheide, deren Ursache vom Arzt nicht geklärt ist,
 - ~~bei Migräne, die mit Empfindungs-, Wahrnehmungs- und/oder Bewegungsstörungen einhergeht (migraine accompagnée),~~
 - als Raucherin (siehe „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diane-35 ist erforderlich“),
 - bei bekannten oder vermuteten Krebserkrankungen der Brust oder der Genitalorgane, wenn diese durch Sexualhormone beeinflusst werden,
 - bei Auftreten von Gelbsucht, anhaltendem Juckreiz oder Bläschenausschlag (Herpes gestationis) während einer früheren Schwangerschaft oder Verschlechterung des Hörvermögens von Frauen mit Mittelohrschwerhörigkeit (Otosklerose) während einer früheren Schwangerschaft,
 - bei bestehendem Schwangerschaftswunsch, Schwangerschaft, Stillzeit,
 - wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Ethinylestradiol, Cyproteronacetat oder einen der sonstigen Bestandteile von Diane-35 sind.

Diane-35 sollte nicht von Männern angewendet werden.

Wenn unter der Einnahme von Diane-35 einer der oben genannten Fälle eintritt, müssen Sie das Arzneimittel sofort absetzen und Ihren Arzt aufsuchen. In der Zwischenzeit sollten Sie eine andere, nichthormonale Verhütungsmethode anwenden. Siehe dazu auch unter „Allgemeine Anmerkungen“.

2.2 Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diane-35 ist erforderlich

Allgemeine Anmerkungen

In dieser Gebrauchsinformation sind verschiedene Fälle beschrieben, bei deren Auftreten Sie Diane-35 sofort absetzen sollen bzw. bei denen die Zuverlässigkeit der Schwangerschaftsverhütung herabgesetzt sein kann. In diesen Fällen sollten Sie entweder keinen Geschlechtsverkehr haben oder andere, nicht-hormonale Verhütungsmethoden anwenden, wie z.B. Kondome oder andere Barrieremethoden. Wenden Sie aber keine Kalender- oder Temperaturmethoden an.

Diane-35 bietet keinen Schutz vor einer HIV-Infektion (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten.

2.2.1 Sie sollten die Einnahme von Diane-35 auch sofort beenden,

- wenn migräneartige Kopfschmerzen erstmalig oder verstärkt auftreten oder wenn Kopfschmerzen ungewöhnlich häufig oder ungewohnt stark auftreten,
- wenn bei Ihnen akute Seh- oder Hörstörungen sowie Bewegungsstörungen, insbesondere Lähmungen (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls) oder andere Wahrnehmungsstörungen auftreten,
- bei ersten Anzeichen von Venenentzündungen mit Blutpfropfbildung (Thrombophlebitiden) oder thromboembolischen Erscheinungen (siehe Abschnitt 2.2.2 „Eine besondere ärztliche Überwachung ist erforderlich“),
- 6 Wochen vor einer geplanten Operation (z. B. im Bauchraum, orthopädisch), (siehe Abschnitt “Bestimmte Faktoren können das Risiko eines Venen- oder Arterienverschlusses erhöhen”)
 - bei Auftreten von Gelbsucht, Leberentzündung oder Juckreiz am ganzen Körper,
 - bei Zunahme epileptischer Anfälle,
 - bei stärkerem Blutdruckanstieg,
 - bei Einsetzen von schweren Depressionen,
 - bei starken Oberbauchschmerzen oder Lebervergrößerung,
- bei deutlicher Verschlechterung von Erkrankungen, die sich bekanntermaßen während der Anwendung von hormonalen Empfängnisverhütungsmitteln oder Schwangerschaft verschlimmern,
- wenn Sie den Verdacht oder die Gewissheit haben schwanger zu sein. Schwangerschaft ist ein Grund für das sofortige Absetzen, weil einige Untersuchungen darauf schließen lassen, dass orale Kontrazeptiva, die in der frühen Schwangerschaft eingenommen werden, möglicherweise das Risiko fetaler Fehlbildung leicht erhöhen könnten. Über einen Schwangerschaftsverdacht ist mit dem Arzt zu sprechen.

2.2.2 Eine besondere ärztliche Überwachung ist erforderlich,

- wenn Sie zuckerkrank sind (Diabetes mellitus),
- wenn bei Ihnen ein Blutdruckwert über 140/90 mmHg gemessen wurde (Bluthochdruck),
- wenn Sie eine Neigung zu Entzündungen in oberflächlichen Venen (Phlebitis) oder ausgeprägte Krampfadern haben,
- wenn Sie an einer bestimmten Form der Schwerhörigkeit leiden (Otosklerose),
- wenn Sie an Epilepsie erkrankt sind,
- wenn Sie an einer bestimmten Form des Veitstanzes (Chorea minor Sydenham) erkrankt sind,
- wenn Sie an einer bestimmten, in Schüben auftretenden Störung der Blutfarbstoffbildung (Porphyrie) leiden und diese unter der Anwendung von Diane-35 erneut auftritt.
- wenn Sie 40 Jahre oder älter sind.

Zu beachten ist ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse im Wochenbett (siehe auch „Was müssen Sie in der Schwangerschaft und Stillzeit beachten“).

Weitere Erkrankungen, bei denen Gefäßkomplikationen auftreten können, sind Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus), Eierstockzysten (polyzystisches Ovarialsyndrom, PCO-Syndrom), systemischer Lupus erythematodes (eine bestimmte Erkrankung des Immunsystems), eine Form der Niereninsuffizienz (hämolytisch-urämisches Syndrom), und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa).

Biochemische Faktoren können Hinweise geben auf eine erbliche oder erworbene Disposition für Gefäßverschlusskrankheiten. Zu diesen Faktoren zählen die Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC), die Hyperhomocysteinämie, der Antithrombin III-Mangel, der Protein C-Mangel, der Protein S-Mangel, sowie Antiphospholipid-Antikörper (z.B. Antikardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulant).

Diane-35 ähnelt in der Zusammensetzung Kombinationspräparaten zur hormonalen Schwangerschaftsverhütung („Pille“). ~~Die folgenden Warnhinweise für die „Pille“ gelten deshalb auch für Diane-35.~~ **Sie und Ihr Arzt müssen alle Punkte berücksichtigen, die normalerweise für eine sichere Anwendung hormonaler Verhütungsmittel gelten.**

2.2.3 Die "Pille" und Gefäßerkrankungen **Blutgerinnsel (Thrombose)**

Die Anwendung einer „Pille“ oder von Diane-35, birgt im Vergleich zur Nichtanwendung solcher Arzneimittel ein erhöhtes Risiko für Verschlüsse der tiefen Venen durch einen Blutpfropf (Thrombose), der sich unter Umständen losreißt und z.B. in die Lungen gespült werden kann (so genannte Lungenembolie). Das VTE-Risiko bei Frauen, die die „Pille“ anwenden, ist aber immer noch geringer als während einer Schwangerschaft (schätzungsweise 60 Fälle von Venenverschlüssen pro 100.000 Schwangerschaften).

Eine Thrombose heilt nicht immer vollständig aus und hinterlässt manchmal bleibende Behinderungen. Eine Thrombose kann sogar tödlich verlaufen.

Wenn Sie Diane-35 einnehmen, wird Ihr Risiko für ein Blutgerinnsel (eine so genannte Thrombose) dadurch leicht erhöht. Die Wahrscheinlichkeit für ein Blutgerinnsel wird durch die Einnahme von Diane-35 im Vergleich zu Frauen, die weder Diane-35 noch eine andere „Pille“ nehmen, nur leicht erhöht. Eine Thrombose heilt nicht immer vollständig aus und hinterlässt manchmal bleibende Schäden. Eine Thrombose verläuft in 1-2% der Fälle tödlich.

Blutgerinnsel in einer Vene

Ein Blutgerinnsel in einer Vene (eine so genannte „Venenthrombose“) kann die Vene verstopfen. Dies kann in den Venen der Beine, der Lunge (Lungenembolie) oder eines anderen Organs passieren.

Die Einnahme einer kombinierten „Pille“ erhöht das Risiko einer Frau zur Bildung solcher Gerinnsel im Vergleich zu einer Frau, die keine kombinierte „Pille“ einnimmt. Das Risiko, in einer Vene ein Blutgerinnsel zu bilden, ist im ersten Jahr der Einnahme der „Pille“ am größten. Das Risiko ist nicht so groß wie dasjenige, während einer Schwangerschaft ein Blutgerinnsel zu bekommen.

Das Risiko von Blutgerinnseln in einer Vene bei Anwenderinnen einer kombinierten „Pille“ steigt weiter:

- mit zunehmendem Alter;
- wenn Sie rauchen.

Wenn Sie ein hormonales Verhütungsmittel wie Diane-35 einnehmen, wird Ihnen dringend geraten, mit dem Rauchen aufzuhören, vor allem, wenn Sie älter als 35 Jahre sind;

- wenn ein naher Verwandter in jungen Jahren ein Blutgerinnsel in einem Bein, der Lunge oder einem anderen Organ hatte;
- wenn Sie übergewichtig sind;
- wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen oder wenn Sie aufgrund einer Verletzung oder Erkrankung längere Zeit bettlägerig gewesen sind oder wenn Ihr Bein eingegipst oder geschient ist.

Wenn dies auf Sie zutrifft, ist es sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, dass Sie Diane-35 anwenden, da die Behandlung unter Umständen abgesetzt werden muss. Ihr Arzt kann Sie anweisen, die Anwendung von Diane-35 mehrere Wochen vor einer Operation oder wenn Sie nur eingeschränkt beweglich sind, zu beenden. Ihr Arzt wird Ihnen außerdem mitteilen, wann Sie die Anwendung von Diane-35 wieder aufnehmen können, nachdem Sie wieder auf den Beinen sind.

Blutgerinnsel in einer Arterie

Ein Blutgerinnsel in einer Arterie kann schwerwiegende Folgen haben. So kann ein Blutgerinnsel in einer Herzarterie z. B. einen Herzinfarkt oder in einer Hirnarterie einen Schlaganfall verursachen.

Die Anwendung einer kombinierten „Pille“ wurde mit einem erhöhten Risiko für Blutgerinnsel in den Arterien in Verbindung gebracht. Dieses Risiko steigt weiter:

- mit zunehmendem Alter;
- wenn Sie rauchen.
Wenn Sie ein hormonales Verhütungsmittel wie Diane-35 einnehmen, wird Ihnen dringend geraten, mit dem Rauchen aufzuhören, vor allem, wenn Sie älter als 35 Jahre sind;
- wenn Sie übergewichtig sind;
- wenn Sie hohen Blutdruck haben;
- wenn ein naher Verwandter in jungen Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatte;
- wenn Sie erhöhte Blutfettwerte (Cholesterin oder Triglyzeride) haben;
- wenn Sie Migräne bekommen;
- wenn Sie ein Herzproblem (Herzklappenfehler, Herzrhythmusstörungen) haben.

Symptome für Blutgerinnsel

Beenden Sie sofort die Einnahme der Tabletten und suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie mögliche Anzeichen eines Blutgerinnsels an sich bemerken, wie z.B.:

- **plötzlich auftretender Husten ohne klare Ursache;**
- **starke Schmerzen in der Brust, die in den linken Arm ausstrahlen können;**
- **Atemnot;**
- **ungewohnte, starke oder länger anhaltende Kopfschmerzen oder Verschlimmerung von Migräne;**
- **teilweiser oder völliger Sehverlust oder Sehen von Doppelbildern;**
- **undeutliche Sprache oder Probleme beim Sprechen;**
- **plötzliche Veränderungen des Hör-, Geruch- oder Geschmackvermögens;**
- **Schwindel oder Ohnmachtsanfälle;**
- **Schwäche- oder Taubheitsgefühl in einem Körperteil;**
- **starke Bauchschmerzen;**
- **starker Schmerz oder Schwellung eines Beines.**

Nach einem Blutgerinnsel kommt es nicht immer zu einer vollständigen Erholung. Selten können schwerwiegende dauerhafte Schäden auftreten oder das Blutgerinnsel sogar zum Tode führen.

Frauen haben direkt nach einer Geburt ein erhöhtes Risiko für Blutgerinnsel, weshalb Sie Ihren Arzt fragen sollten, wann Sie nach der Entbindung mit der Einnahme von Diane-35 anfangen können.

Bestimmte Faktoren können das Risiko eines Venen- oder Arterienverschlusses erhöhen, z.B.

- zunehmendes Alter,
- erhebliches Übergewicht (Body Mass Index über 30 kg/m²),
- Fettstoffwechselstörungen,
- eine genetische Veranlagung für Gerinnungsstörungen,
- eine eigene oder familiäre Vorgeschichte eines Verschlusses der Venen, der durch einen Blutpfropf unbekannter Herkunft verursacht wurde (bei der sich die familiäre Vorgeschichte auf einen Gefäßverschluss bereits im relativ jungen Alter bei einem Geschwister oder Elternteil bezieht, siehe „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diane-35 ist erforderlich“),
- längerfristige Immobilisierung, größere chirurgische Eingriffen, operative Eingriffe an den Beinen oder ausgedehnte Verletzungen. In diesen Situationen ist es ratsam, das orale Kontrazeptivum abzusetzen (im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffs mindestens 4 Wochen vorher) und mit der Einnahme erst wieder 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung zu beginnen. Es sollte eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden, falls die „Pille“ oder Diane-35 nicht rechtzeitig abgesetzt worden ist,
- über die mögliche Bedeutung von Krampfadern und Verschlüssen von oberflächlich liegenden Venen beim erstmaligen oder fortschreitenden Verschluss einer Vene durch einen Blutpfropf besteht keine einheitliche Meinung,

- Rauchen (Frauen, die älter als 30 Jahre sind, sollen nicht rauchen, wenn sie hormonhaltige Arzneimittel wie Diane-35 erhalten (erhöhtes „relatives Risiko“ für Thromboembolien, speziell arterielle Thrombosen, bei Raucherinnen), siehe 2. „Wann dürfen Sie Diane-35 nicht anwenden?“);
- Herzklappenerkrankungen;
- Herzschlagunregelmäßigkeiten, wie z.B. Vorhofflimmern;
- Bluthochdruck;
- Zuckerkrankheit;
- und Migräne.

Bitte suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf und beenden Sie sofort die Tabletteneinnahme, wenn Sie Beschwerden feststellen, die bei einer Thrombose oder Lungenembolie auftreten können, wie z.B.

- ungewöhnliche Schmerzen oder Schwellungen in einem Bein;
- Schmerz- und Engegefühl in der Brust, möglicherweise in den linken Arm ausstrahlend;
- plötzlich auftretende Atemnot;
- Husten ohne klare Ursache;
- ungewöhnliche, starke oder anhaltende Kopfschmerzen;
- plötzlich auftretender teilweiser oder kompletter Sehverlust;
- Doppeltsehen;
- undeutliche Sprache oder Probleme beim Sprechen;
- Schwindel;
- Kollaps möglicherweise im Zusammenhang mit einem epileptischen Anfall;
- plötzliche Schwäche oder ausgeprägtes Taubheitsgefühl einer Körperseite oder eines Körperteils;
- Bewegungsstörungen (gestörte Motorik);
- schwere, unerträgliche Bauchschmerzen.

Wann sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen?

Beenden Sie sofort die Einnahme der Tabletten und suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie mögliche Anzeichen eines Blutgerinnsels an sich bemerken. Die Symptome sind in Abschnitt 2 unter „Blutgerinnsel (Thrombose)“ beschrieben.

In epidemiologischen Studien haben sich Anzeichen dafür ergeben, dass die Häufigkeit von Gefäßverschlüssen bei der Anwendung von Diane-35 höher ist als bei der Anwendung von kombinierten „Anti-Baby-Pillen“ mit geringem Estrogengehalt (< 50µg Ethinylestradiol).

In seltenen Fällen kann ein Gefäßverschluss durch einen Blutpfropf auch in einer Schlagader auftreten (arterielle Thrombose), z.B. in den Herzkranzgefäßen (Koronararterien) oder den hirnersorgenden Arterien und so zu einem Herzinfarkt bzw. Schlaganfall führen. Epidemiologische Studien deuten auf eine Verbindung zwischen der Anwendung der „Pille“ und einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolien. Diese Ereignisse treten selten auf.

Sehr selten können Gefäßverschlüsse auch in den Blutgefäßen von Leber, Bauchraum, Nieren oder Augen auftreten.

Es ist nicht bekannt, welchen Einfluss Diane-35 im Vergleich zur „Pille“ auf das Risiko einer venösen Verschlusskrankheit hat.

Bei den Frauen, die Diane-35 zur Behandlung von schwerer Akne, ~~oder~~ **oder** leichteren Formen von unnatürlich vermehrter Gesichts- und Körperbehaarung (Hirsutismus) ~~oder~~ **oder** androgenbedingtem Ausfall des Kopfhaares (androgenetischer Alopezie) anwenden, ist es sehr wahrscheinlich, dass sich darunter Frauen befinden, die von Natur aus ein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko aufweisen wie zum Beispiel in Verbindung mit dem Auftreten von Zysten in den Eierstöcken (polyzystisches Ovarialsyndrom).

2.2.4 Die "Pille" und Krebs

Über Gebärmutterhalskrebs wurde etwas häufiger bei Frauen berichtet, die die „Pille“ über lange Zeit einnehmen. In welchem Ausmaß dies auch auf das Sexualverhalten (z.B. häufiger Partnerwechsel) oder andere Faktoren zurückzuführen ist als auf die „Pilleneinnahme“ selbst, ist unklar.

Brustkrebs wird bei Frauen, die die „Pille“ nehmen, etwas häufiger festgestellt als bei Frauen gleichen Alters, die nicht mit der „Pille“ verhüten. Nach Absetzen der „Pille“ gleichen sich die Brustkrebszahlen langsam wieder an und nach 10 Jahren ist zwischen ehemaligen „Pillenanwenderinnen“ und anderen Frauen kein Unterschied mehr feststellbar. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren relativ selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle bei ehemaligen oder momentanen Anwenderinnen der „Pille“ klein im Vergleich zum Gesamtrisiko für Brustkrebs. Die Studien ergaben keinen Aufschluss über die Ursachen. Das beobachtete höhere Risiko ist möglicherweise auf eine frühzeitigere Erkennung von Brustkrebs bei Anwenderinnen der „Pille“, die biologischen Wirkungen der „Pille“ oder auf eine Kombination aus beidem zurückzuführen.

In seltenen Fällen wurden gutartige Lebertumoren und noch seltener bösartige Lebertumoren bei „Pillenanwenderinnen“ festgestellt. In einigen wenigen Fällen haben diese Tumoren zu lebensbedrohlichen inneren Blutungen geführt. Wenn bei Ihnen plötzlich starke Bauchschmerzen auftreten, müssen Sie unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen.

3. WIE IST DIANE-35 EINZUNEHMEN?

Wie lange sollten Sie Diane-35 einnehmen?

Sollte es ausnahmsweise innerhalb der einnahmefreien Pause zu keiner Blutung gekommen sein, ist die Anwendung zunächst nicht weiterzuführen und der Rat des Arztes einzuholen.

Bei der Behandlung von Androgenisierungserscheinungen ist im Allgemeinen ein Erfolg nicht sofort zu erwarten. In diesen Fällen ist eine mehrmonatige Therapie erforderlich.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Diane-35 einnehmen sollen.

~~Es wird empfohlen, dass die Behandlung 3 bis 4 Zyklen nach dem vollständigen Abklingen der Krankheitszeichen beendet wird.~~

Lässt sich bei **der**

- ~~schwerer Akne oder Seborrhö mit mindestens 6-monatiger oder~~
- ~~androgenbedingtem Ausfall des Kopfhaares (Alopezie) und unnatürlich vermehrter Gesichts- und Körperbehaarung (Hirsutismus) mit wenigstens 12-monatiger~~

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

Sobald die Androgenisierungserscheinungen abgeklungen sind, jedoch weiter der Wunsch nach Empfängnisschutz besteht, ist evtl. auf ein niedrigdosiertes orales Empfängnisverhütungsmittel umzustellen. Bei erneut auftretenden androgenetischen Symptomen kann wieder mit Diane 35 behandelt werden. Falls Sie nach einer Einnahmepause von 4 Wochen oder länger erneut mit der Einnahme von Diane-35 beginnen, sollten Sie bedenken, dass ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen und Lungenembolie besteht. (siehe Abschnitt „Die ‚Pille‘ und Gefäßerkrankungen“).

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Diane-35 Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Für alle Frauen, die Diane-35 anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thromboembolien (z.B. venöse Thromboembolien, Lungenembolien, Schlaganfall, Herzinfarkt). Für weitere Informationen siehe auch „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diane-35 ist erforderlich“ im Abschnitt "Was müssen Sie vor der Einnahme von Diane-35 beachten?".

Dieses Risiko kann durch zusätzliche Faktoren (Rauchen, Bluthochdruck, Störung der Blutgerinnung oder des Fettstoffwechsels, erhebliches Übergewicht, Krampfadern, vorausgegangene Venenentzündungen und Thrombosen) weiter erhöht werden, siehe „Was müssen Sie vor der Einnahme von Diane-35 beachten?“.

Zu weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Geschwülste der Leber, Krebs der Brust oder des Gebärmutterhalses siehe unter „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diane-35 ist erforderlich“.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig:	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich:	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
Selten:	weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten:	weniger als 1 von 10 000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle

Die häufigsten Nebenwirkungen (>10%), die mit der Einnahme der "Pille" mit den Wirkstoffen Ethinylestradiol und Levonorgestrel verbunden sind, sind Kopfschmerzen (einschließlich Migräne), Schmier- und Zwischenblutungen.

Organsystem	Nebenwirkungshäufigkeit		
	Häufig	Gelegentlich	Selten
Augenerkrankungen			Unverträglichkeit von Kontaktlinsen (trockene Augen)
Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall	
Erkrankung des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktion
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Blutdruckerhöhung	Gewichtsabnahme
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne	
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Stimmung, Stimmungsschwankungen	Beeinflussung des Geschlechtstriebes	
Erkrankungen der Fortpflanzungsorgane und der Brustdrüse	Empfindlichkeit der Brust, Brustschmerzen, Zwischenblutungen	Brustvergrößerung	Brustdrüsensekretion, Veränderung der Scheidensekretion (z.B. vermehrter Ausfluss)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Nesselsucht, gelblich-braune Flecken auf der Haut (Chloasma)	Knotenrose (Erythema nodosum), schwerer Hautausschlag (Erythema multiforme)
<u>Gefäß-</u> <u>erkrankungen</u>			<u>Blutgerinnsel in einer Vene</u>

Weiterhin wurden unter Anwendung der „Pille“ folgende Nebenwirkungen berichtet:

- Gefäßverschluss in den Arterien durch Blutgerinnsel,
- Gefäßverschluss in den Venen durch Blutgerinnsel,
- Schlaganfälle,
- Bluthochdruck,
- Fettstoffwechselstörungen (Hypertriglyceridämie),

- Änderungen der Glukosetoleranz, Einfluss auf Zucker- und Insulinhaushalt, Lebertumore (gutartig oder bösartig),-Leberfunktionsstörungen,
- Pigmentstörungen (Chloasma)
- Auftreten und Verschlechterung folgender Erkrankungen, die mit der Einnahme der „Pille“ in Verbindung gebracht werden, deren Ursachen jedoch nicht eindeutig nachgewiesen ist:
- Gelbsucht und/oder Juckreiz durch Gallenstauung,
- Gallensteine,
- Stoffwechselerkrankung mit Störung der Bildung des Blutfarbstoffes (Porphyrie),
- bestimmte Erkrankung des Abwehrsystems (Schmetterlingsflechte, systemischer Lupus erythematodes),
- bestimmte Bluterkrankung, die zu Nierenschäden führt (hämolytisch-urämisches Syndrom),
- Chorea minor Sydenham,
- Bläschenausschlag, der auch während der Schwangerschaft vorkommt (Herpes gestationis),
- eine durch Verknöcherung bedingte Mittelohrschwerhörigkeit,
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa),
- Gebärmutterhalskrebs.
- Wenn Sie an einem erblichen Angioödem leiden, können Arzneimittel, die Estrogene enthalten, Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern. .

Die Häufigkeit von Brustkrebsdiagnosen ist bei Anwenderinnen der „Pille“ geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsdiagnosen gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Für weitere Informationen siehe Abschnitt „Die ‚Pille‘ und Krebs“.

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.

Unter der Einnahme der „Pille“ wurde auch über eine Verschlechterung von Depressionen und Epilepsie berichtet.

Sollten sich bei Frauen, die unter vermehrter Körperbehaarung (Hirsutismus) leiden, die Symptome in der letzten Zeit wesentlich verschlechtert haben, müssen die Ursachen hierfür (Androgen-produzierender Tumor, Störungen der Enzyme der Nebennierenrinde) vom Arzt abgeklärt werden.

Diane-35 hat aufgrund seiner Zusammensetzung bei regelmäßiger Einnahme eine empfängnisverhütende Wirkung. Unregelmäßige Einnahme von Diane-35 kann zu

Zyklusunregelmäßigkeiten führen. Die regelmäßige Einnahme von Diane-35 ist sehr wichtig, damit sowohl Zyklusunregelmäßigkeiten als auch eine Schwangerschaft (wegen eines möglichen Einflusses von Cyproteronacetat auf ein entstehendes Kind) verhindert werden.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.