KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DİENİLLE 2 mg/0.03 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet 2 mg dienogest ve 0.03 mg etinilestradiol içerir.

Yardımcı madde(ler):
Her bir film kaplı tablet;

Laktoz (Sığır sütünden elde edilen şeker) monohidrat.....54.6 mg
Glukoz monohidrat.....0.085 mg
Soya lesitini.....0.031 mg
içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Beyaz ya da beyazımsı, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Oral kontrasepsiyon
- Uygun topikal tedavilerin ve oral antibiyotik tedavilerinin başarısız olduğu orta derece akne tedavisinde oral kontraseptif kullanmayı seçen kadın hastalarda

DİENİLLE'in reçete edilmesi için karar verilirken, kadınlardaki mevcut risk faktörleri özellikle de venöz tromboembolizmi (VTE) olanlar için DİENİLLE ile diğer kombine hormonal kontraseptifler (KHK) ile karşılaştırıldığında nasıl bir VTE riskinin bulunduğu bireysel olarak göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Film kaplı tabletler blister üzerinde basılı sıraya göre, her gün aynı zamanda (gerekirse bir miktar sıvı ile) alınır. Günde bir film kaplı tablet birbirini izleyen 21 gün boyunca alınır. Her bir sonraki pakete 7 günlük tabletsiz aradan sonra devam edilir; genellikle ara kanama bu dönemde meydana gelir. Tipik olarak, kanama son hapı aldıktan 2-3 gün sonra başlar ve bir sonraki paketten ilk film-kaplı tablet alınana kadar devam edebilir.

Akne tedavisi için kullanımda, sivilcenin görünür şekilde düzelmesi genellikle en az üç ay sürer. Altı aylık tedavi sonrasında iyileşme bildirilmiştir.

Kadınlar, akne tedavisi için DİENİLLE kullanmaya başladıktan 3-6 ay sonra ve tedavinin devam etme ihtiyacını gözden geçirmek için periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli:

Bir önceki ayda hormonal kontrasepsiyon tedavisi olmadan (son ay içerisinde)

Adet kanamasının ilk gününde bir film kaplı tablet alınır (adet kanamasının ilk günü 1.gün olarak sayılır).

Bir kombine doğum kontrol tedavisinden (kombine oral kontraseptif, vajinal halka, flaster) oral kontraseptif tedaviye geçiş

Kullanıcı, bir önceki kombine oral kontraseptifin tabletsiz döneminin veya hormon içermeyen tablet döneminin ertesi gününde veya bir önceki kombine oral kontraseptifin son aktif tabletinin (hormon içeren) alımından sonra DİENİLLE'ye başlamalıdır. Vajinal halka ya da flaster kullanılıyorsa, DİENİLLE alımına bunların çıkarıldığı gün ya da en geç yeni uygulamanın yapılacağı gün başlanmalıdır.

Sadece progestajen içeren bir yöntemden (minipil, enjeksiyon, implant) ya da progestajen salımlı rahim içi sistemden (RİS) geçiş

Minipilden herhangi bir günde, (implant veya RİS'in çıkarıldığı gün, enjeksiyonda ise bir sonraki enjeksiyonun yapılması gereken gün) geçiş yapılabilir. Ancak tüm bu koşullarda tablet alımının ilk 7 günü ek bir bariyer yöntemi kullanılması önerilir.

İlk trimester düşüğünden sonra

Hemen başlanabilir. Bu durumda ek kontraseptif yöntemlere gerek duyulmaz.

Doğumdan yada ikinci trimester düşüğünden sonra

(Emziren kadınlar için bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon) Emzirmeyen kullanıcı doğum veya ikinci trimester düşüğünü takip eden 21.-28. günlerde başlaması konusunda uyarılmalıdır. Eğer daha geç başlanacaksa tablet kullanımının ilk yedi gününde ek bir bariyer yöntemi önerilir. Ancak daha önce bir cinsel birleşme olduysa, oral kontraseptife başlamadan önce gebelik ekarte edilmeli ya da kullanıcı bir sonraki kanama dönemini beklemelidir.

Tablet alımı unutulduğunda

Eğer kullanıcı tabletini almakta 12 saatten daha az geç kalmışsa, kontraseptif koruyuculuk azalmaz. Hatırlanır hatırlanmaz tablet alınmalı ve bir sonraki tabletler de her zamanki gibi alınmaya devam edilmelidir. Eğer 12 saatten daha fazla gecikme olmuşsa kontraseptif koruyuculuk azalmış olabilir. Bu durumda 2 temel kural uygulanır:

1. Tablet alımına hiç bir zaman 7 günden fazla ara verilmez.

2. Hipotalamus-hipofiz-over aksının düzgün şekilde baskılanması için 7 gün boyunca ara vermeden tablet alınması gereklidir.

Buna bağlı olarak günlük uygulamada şu öneriler verilebilir:
1. Hafta: Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan tabletlerini normal zamanında kullanmaya devam edebilir. Takip eden 7 gün boyunca kondom gibi ek bir bariyer yöntemi kullanılmalıdır. Tablet alımının unutulduğu günden önceki 7 gün içinde cinsel birleşme olmuşsa gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır. Ne kadar çok tablet unutulursa ve bu tabletlerin unutulduğu gün tabletsiz döneme ne kadar yakınsa gebelik riski o kadar yüksektir.

2. Hafta: Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan tabletlerini normal zamanında kullanmaya devam edebilir. Eğer ilk unutulan tablete kadar 7 gün boyunca tabletler doğru olarak alınmışsa ek yöntem kullanmaya gerek yoktur. Aksi takdirde kadın birden fazla tablet unutmuşsa veya tabletleri düzenli olarak almamışsa sonraki 7 gün boyunca ek önlemler alınmalıdır.

3. Hafta: Tabletsiz dönemin yaklaşıyor olması nedeniyle güvenlilikte azalma riski yüksektir. Yine de, tablet alımında ayarlamalar yapılarak kontraseptif korumada azalma önlenebilir. Eğer unutulan tabletten önceki 7 gün boyunca tabletler doğru olarak alındıysa, aşağıdaki iki seçenekten birinin uygulanmasıyla ek bir kontraseptif yönteme gerek kalmaz aksi takdirde bu seçeneklerden ilki seçilip, ayrıca 7 gün boyunca ek önlemler alınması gerekir.

1. Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan tabletlerini normal zamanda kullanmaya devam edebilir. Bir sonraki kutuya, 7 gün ara vermeden mevcut kutu biter bitmez başlanmalıdır. Kullanıcıda ikinci kutunun sonuna kadar bir çekilme kanaması beklenmez. Ancak tablet alındığı günlerde lekelenme veya ara kanama görülebilir.
2. Kullanmakta olduğu kutuyu bırakması önerilebilir. 7 günlük (hapı unuttuğu günler dahil) aradan sonra yeni kutuya başlanır.

Tablet almayı unutan kullanıcıda ilk tabletsiz dönemde beklenen çekilme kanaması görülmezse gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır.

<u>Mide-bağırsak bozuklukları durumunda</u>
Eğer tablet alımını takiben 3-4 saat içinde kusma ya da diyare görülürse, film-kaplı tabletin vücutta emilimi tam olmayabilir. Bu gibi durumda ilave bir tablet olabildiğince çabuk olarak alınmalıdır.
Eğer üzerinden 12 saatten fazla bir süre geçmiş ise “4.2. Tablet alımı unutulduğunda” bölümünde unutulan tabletler için verilen öneriler geçerlidir. Eğer normal tablet alma programı değiştirilmek istenmezse, gereken ekstra tabletler başka bir kutudan alınmalıdır.

Menstruasyonun öne alınması ya da ertelenmesi

Menstruasyonu ertelemek için DİENİLLE almaya 7 günlük ara verilmeden devam edilir. Bu uzatma 2. paket bitinceye kadar istenildiği kadar sürdürülebilir. Bu süre içinde, ara kanama ya da lekelenme meydana gelebilir. Daha sonra olağan 7 günlük aradan sonra, DİENİLLE alımına düzenli şekilde devam edilir.

Menstruasyonu haftanın başka bir gününe kaydırmak için, tabletsiz dönem istenildiği kadar kısaltılabilir. Aralık kısaldıkça, çekilme kanaması meydana gelmeme ve ikinci paket kullanılırken ara kanama ya da lekelenme olması riski (menstruasyonu ertelemede olduğu gibi) artar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

DİENİLLE, ağır böbrek yetmezliğinde ya da akut böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Ayrıca '4.3 Kontrendikasyonlar' bölümüne bakınız.

Karaciğer yetmezliği:

DİENİLLE, ağır karaciğer hastalığı durumunda kullanılmamalıdır. Ayrıca '4.3 Kontrendikasyonlar' bölümüne bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

DİENİLLE, yalnızca menarştan sonra endikedir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda kullanımı yoktur. DİENİLLE, menopozdan sonra endike değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Kombine oral kontraseptifler aşağıdaki koşulların varlığında kullanılmamalıdır ve ilk kez kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında bunlardan herhangi biri ortaya çıkacak olursa, tedavi hemen kesilmelidir.

- Etkin ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
  DİENİLLE, yardımcı madde olarak soya lesitini içerir. Eğer soyaya alerjiniz varsa DİENİLLE'i kullanmayınız.
- Venöz tromboz (derin ven trombozu, pulmoner embolizm) varsa veya pozitif hasta öyküsü,
- Arteriyel tromboz (serebrovasküler, kalp krizi) varsa veya pozitif hasta öyküsü veya prodromal olayların varlığında (örneğin angina pektoris ve geçici iskemik atak),
- Arteriyel tromboz için ciddi ya da bir çok risk faktörünün varlığı:
  - Damarların da tutulduğu diyabet hastalığı
  - Şiddetli hipertansiyon
  - Şiddetli dislipoproteinemi
  - Venöz veya arteriyel trombozun kalıtsal veya edinilen yatkınlığının göstergesi olabilecek biyokimyasal faktörler; aktif protein C (APC) direnci,

hiperhomosisteinemi, antitrombin III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antifosfolipid antikorları (antikardiyolipin antikorlar, lupus antikoagülanlar)

- Sigara kullanımı (bkz. Bölüm 4.4)
- Ağır karaciğer hastalığı veya pozitif hasta öyküsü (karaciğer fonksiyon değerleri normale dönmemişse),
- Karaciğer tümörü (iyi veya kötü huylu) veya pozitif hasta öyküsü
- Bilinen veya şüphelenilen steroid bağımlı tümörler (genital organların veya memenin tümörleri),
- Tanı konulmamış vajinal kanama,
- Fokal nörolojik belirtili migren öyküsü
- Pankreatit veya ağır hipertrigliseridemi ile ilişkili bir geçmişi olması;
- Ağır veya akut böbrek yetmezliği,
- Uzun süreli immobilizasyon gerektiren önemli ameliyat (bkz. Bölüm 4.4)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel kullanım uyarıları

Aşağıda belirtilen durumlardan herhangi birinin bulunması durumunda bireysel olarak kombine oral kontraseptiflerin kullanımına ait yararlar olası risklere karşı tartılmalı ve tedaviye başlamadan önce kadınla birlikte tartışılmalıdır. Risk faktörlerinin veya bu durumlardan herhangi birinin ilk kez ortaya çıkması ya da olayların şiddetlenmesi, artması halinde hemen doktora başvurulmalıdır. Tedavinin sürdürülüp sürdürülmemesi hakkındaki kararı doktor vermelidir.

Dolaşım bozuklukları

Ciddi sağlık hasarı riskleri içermesinden ötürü (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler) DİENİLLE kullanımından önce olası risklere (örneğin varis, ileri evre flebit ve tromboz, kalp rahatsızlığı, şişmanlık, kan pıhtılaşma bozuklukları) karşı kombine oral kontraseptif tedavisi dikkatlice tartılmalıdır.

Herhangi bir kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımı; kullanılmadığı durum ile karşılaştırıldığında venöz tromboemboli (VTE) için artmış risk taşır. VTE riski bir kadının kombine oral kontraseptif kullanmaya başladığı ilk yıl içinde en yüksektir. Bu artan risk 100 000 gebelikte 60 olarak tahmin edilmekle birlikte, hamilelik ile ilişkili VTE riskinden daha azdır. VTE olgularının % 1-2'si ölümcül olabilir. Diğer kombine oral kontraseptifler ile karşılaştırıldığında DİENİLLE kullanımının VTE riskini nasıl etkilediği bilinmemektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar, düşük östrojen dozlu (<50 µg etinilestradiol) oral kontraseptif kullanıcılarında VTE insidansının 100.000 kadın için yılda 20 ila 40 vaka arasında değişmekte olduğunu, ancak bu risk tahmininin progestojene göre değişir olduğunu

göstermiştir. Bu sayının, oral kontraseptif kullanmayanlarda 100.000 kadın için yılda 5 ila 10 olgu olduğu anlaşılmıştır.
Epidemiyolojik çalışmalar, kombine oral kontraseptif kullanımının arteriyel tromboemboli (miyokard enfarktüsü, geçici iskemik atak) riskindeki artış ile bağlantılı olduğunu ortaya çıkartmaktadır.

30 µg etinilestradiol ve levonorgestrel ile oral kontraseptif kullanıcılarında VTE insidansı, 100.000 kadın için yılda 20 vakadır. Çalışmalar; levonorgestrel içeren kontraseptifler ile karşılaştırıldığında dienogest / etinilestradiol kullanımı ile ilişkili farklı riskler hakkında herhangi bir veri göstermemektedir.

KOK kullanıcılarında trombozun son derece nadir olarak, hepatik, mezenterik, renal, serebral veya retinal ven ve arterler gibi diğer damarlarda da görülebildiği bildirilmiştir. Bu olayların ortaya çıkışının KOK kullanımıyla ilişkili olup olmadığı konusunda bir görüş birliği mevcut değildir.

Toplam 2,400 kadında (çoğunlukla orta derece akne) yapılan iki faz III çalışmalarından (çalışma no A07062 ve A28501) elde edilen veriler, dienogest / etinilestradiol'ün plaseboya göre daha etkili olduğunu ve inflamatuar lezyon sayımındaki değişiklikler, total lezyon sayımı ve IGA'ya (Araştırmacının Küresel Değerlendirmesi) göre yüzde gelişen aknenin tedavisinde en az etinilestradiol / norgestimat ve etinilestradiol / siproteron kadar etkili olduğunu ortaya koymuştur.

Dienogest / etinilestradiolün etkinliğinin, diğer akne tedavileri, örneğin topikal tedaviler ve sistemik antibiyotiklerle karşılaştırıldığında nasıl olduğu bilinmemektedir.

Arteriyel veya venöz tromboz belirtileri şunlardır:
- Bacaklarda alışılmadık ağrı ya da şişmeler;
- Sol kola ulaşan veya ulaşmayan göğüste ani şiddetli ağrı;
- Ani nefes darlığı;
- Ani öksürük;
- Herhangi bir olağandışı şiddetli, uzun süreli baş ağrısı;
- Ani kısmi veya tam görme kaybı;
- Diplopi;
- Konuşmada bulanıklık veya konuşma zorluğu;
- Vertigo;
- Fokal epilepsi etkisiyle veya etki olmadan kolaps;
- Aniden bir tarafı veya vücudun bir kısmını etkileyen zayıflık veya çok belirgin uyuşukluk;
- Motor bozuklukları;
- 'Akut' batın;

Kombine oral kontraseptif alan kadınlarda aşağıdaki durumların varlığında venöz tromboembolik komplikasyonların meydana gelme riski artmaktadır:

- Yaş
- Venöz tromboemboli için pozitif aile öyküsü (örn. ebeveynlerde ya da kardeşlerde özellikle göreceli olarak erken yaşlarda ortaya çıkan venöz/arteriyel tromboemboli). Eğer kalıtsal bir yatkınlıktan şüphe ediliyorsa, herhangi bir kombine oral kontraseptif kullanımına karar vermeden önce ilgili uzmana danışılmalıdır.
- Uzun süreli immobilizasyon, majör cerrahi girişimler, bacağa uygulanan herhangi bir cerrahi müdahale ya da büyük travmalar. Bu durumlarda, kombine oral kontraseptif kullanımının kesilmesi (elektif cerrahi girişim yapılacağı durumlarda en az 4 hafta önceden) ve tam olarak yeniden mobilize olduktan iki hafta sonraya kadar yeniden söz konusu edilmemesi önerilmektedir. Eğer kombine oral kontraseptif kullanımının doğru zamanda bırakılması mümkün değilse tromboz profilaksi' ye dikkat edilmelidir.
- Obezite (vücut kütle indeksi 30 kg/m^2'den fazla olanlar)

Derin venöz tromboz gelişiminde variköz venler ile yüzeyel tromboflebitlerin olası rolüyle ilgili olarak görüş birliği bulunmamaktadır.

Kombine oral kontraseptif alan kadınlarda aşağıdaki durumların varlığında arteriyel tromboembolik komplikasyonların meydana gelme riski artmaktadır:

- Yaş
- Dislipoproteinemi
- Hipertansiyon
- Kalp kapak hastalığı
- Atriyal fibrilasyon
- Migren
- Pozitif aile öyküsü (ebeveynlerde ya da kardeşlerde özellikle göreceli olarak erken yaşlarda ortaya çıkan arteriyel tromboemboli). Eğer kalıtsal bir yatkınlıktan şüphe ediliyorsa, herhangi bir kombine oral kontraseptif kullanımına karar vermeden önce ilgili uzmana danışılmalıdır
- Obezite (vücut kütle indeksi 30 kg/m^2'den fazla olanlar)
- **Sigara:** Sigara kullanımı, oral kontraseptif alanlarda ciddi kardiyovasküler reaksiyon (örneğin kalp krizi, beyin kanaması) riskini arttırır. İlerleyen yaş ve artan sigara kullanımı ile bu risk daha da artar.

Dolaşım bozuklukları ile ilgili advers etkilerin ortaya çıkma riski özellikle 35 yaş üzeri sigara içen kadınlarda yüksektir.
Oral kontraseptif kullanan ve yaşı 35'ten büyük olan kadınlarda, sigara kullanımına son verilmelidir. Eğer sigara kullanımına son verilmiyorsa ve diğer risk faktörleri de mevcutsa diğer doğum kontrol yöntemleri uygulanmalıdır.

Venöz veya arteriyel hastalıkların gelişimine yol açan ciddi risk faktörlerin varlığı DİENİLLE uygulamasında kontrendike olabilir. Anti-koagülatör tedavinin uygulanabilirliği de dikkate alınmalıdır. Kombine doğum kontrol hapı kullanan kadınlar, muhtemel tromboz belirtileri görüldüğünde vakit kaybetmeden tıbbi yardım almaları konusunda uyarılmalıdırlar. Tromboz şüphesi veya tanısı durumunda kombine oral kontraseptif kullanımına hemen son verilmeli ve antikoagülanların (kumarin türevleri) teratojenik etkisine karşı alternatif kontraseptif metotlar uygulanmalıdır.

Tromboemboli riskinin (bkz. 4.6 Gebelik ve Laktasyon) doğum sonrası dönemde arttığı da dikkate alınmalıdır.

İstenmeyen dolaşım sorunlarıyla birlikte görülebilen diğer tıbbi durumlar ise, diyabet hastalığı, sistemik lupus eritematozus, hemolitik üremik sendrom ve kronik inflamatuvar bağırsak hastalığıdır (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit).

Kombine oral kontraseptiflerin kullanılması sırasında, migrenin sıklığında ve şiddetinde artış ortaya çıkması (bir serebrovasküler olayın habercisi olabilir) ilacın derhal kesilmesi için bir neden olabilir.

Tümörler
Bazı epidemiyolojik çalışmalarda uzun süre kombine oral kontraseptif kullanımının servikal kanser riskinde artışa neden olabileceği bildirilmiştir ancak bu bulguların kombine oral kontraseptif kullanımının hangi etkilerine bağlı olabileceği (örneğin seksüel davranış, human papilloma virüs enfeksiyonu insidansı, vb.) halen tartışılmaktadır.

54 epidemiyolojik çalışmayı kapsayan bir meta-analiz sonuçlarına göre halen oral kontraseptif kullanan kadınlarda meme kanserine rastlanma oranında (RR=1.24) hafif bir artış olduğu bildirilmiştir. Bu risk artışı oral kontraseptif kullanımının kesilmesiyle birlikte 10 yıl içinde göreceli olarak ortadan kalkar (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Meme kanseri hormon bağımlı tümörlere dahildir. Erken menarş, geç menapoz (52 yaş sonrası), hiç doğum yapmamış olma, anovulatuvar siklusları vb. olmak gibi bazı koşullar uzun zamandan beri meme kanseri gelişiminde risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. Bu risk faktörleri meme kanseri oluşumunda hormonal etkilerin olasılığını yükseltmektedir. Hormon reseptörleri, meme kanserinin tümör biyolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bazıları büyüme faktörlerini (örneğin dönüştürücü büyüme faktörü-alfa (TGF-alfa)) de tetiklemektedir.

Östrojenler ve gestajenler, meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını etkiler. Diğerlerinin arasında bu; reseptör pozitif postmenopozal meme kanserinin farmasötik tedavisi için tümörün biyolojik gerekçesidir.
Kombine oral kontraseptif kullanımı ile meme kanseri arasındaki bağlantıyı araştıran birçok

epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki meme kanseri gelişiminin, orta yaş kadınlarda kombine oral kontraseptif kullanımına erken başlanılması ve yaygın olarak uygulaması ile ilgili olduğu kabul edilmektedir. Ancak, bu sadece olası diğer faktörlerden biridir.

Oral kontraseptiflerin uzun süreli kullanımı sonucunda çok nadiren habis karaciğer tümörleri bildirilmiştir. Sınırlı olguda bu tümörler yaşamı tehdit eden batın içi kanamalara yol açar. Kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda, şiddetli üst batın ağrısı, karaciğerde büyüme ya da batın içi kanama bulguları ortaya çıkması durumunda ayırıcı tanıda bir karaciğer tümörü göz önüne alınmalıdır.

Diğer koşullar
Hipertrigliseridemisi olan ya da bu şekilde bir aile öyküsüne sahip bulunan kadınlarda, kombine oral kontraseptif kullanımıyla pankreatit gelişimi riskinde artış ortaya çıkabilir.

Kombine oral kontraseptif alan kadınların çoğunda kan basıncında hafif artış görüldüğü bildirilmesine rağmen, klinik olarak anlamlı artış enderdir. Bununla beraber, kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında ortaya çıkan klinik olarak belirgin bir hipertansiyon gelişiminde, hekimin kombine oral kontraseptif kullanımını kesmesi ve hipertansiyon tedavisine başlaması gerekir. Antihipertansif tedavi sırasında normal tansiyon değerlerinin elde edilmesi durumunda, kombine oral kontraseptif kullanımı tekrar gözden geçirilebilir.
Ancak mevcut hipertansiyonda kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında eğer sürekli yükselen kan basıncı değerleri veya kan basıncında önemli artış antihipertansif tedavisine tam olarak cevap vermiyorsa kombine oral kontraseptif kullanımı bırakılmalıdır.

Orta kulaktaki otoskleroza bağlı işitme kaybı, gestasyonel herpes, Sydenham koresi, hemolitik üremik sendrom, sistemik lupus eritematozus, porfiri, safra taşı oluşumu, kolestaza bağlı sarılık ve/veya kaşıntı gibi durumların gebelik ve kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında ortaya çıktığı ya da kötüleştiği bildirilmişse de, bunların kombine oral kontraseptiflerle olan ilişkisi kesinlik kazanmamıştır.

Karaciğer fonksiyonlarında görülen akut ve kronik değişiklikler, kombine oral kontraseptif kullanımının karaciğer fonksiyon testi değerleri normale dönene dek kesilmesini gerektirebilmektedir. Gebelik sırasında ya da steroidlerin kullanıldığı sırada sarılık ortaya çıkarsa ya da kolestatik pruritus gelişirse hormonal kontraseptif kullanımının durdurulması gerekebilir.

Kombine oral kontraseptifler glukoz toleransını azaltıp, periferal dokulardaki insülin gereksinimini artırabilirlerse de, kombine oral kontraseptif kullanan bir diyabetik hastada tedavi rejiminde değişiklikler yapma gerekliliğini gösteren bir kanıt yoktur. Ancak, kombine oral kontraseptif kullanan diyabetik kadınlar dikkatle gözlenmelidir.
Crohn hastalığı ve ülseratif kolit kombine oral kontraseptif kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

Özellikle gebelik maskesi öyküsü olan kadınlarda daha belirgin olmak üzere kloazma ortaya çıkabilir. Kloazma eğilimi olan kadınlar kombine oral kontraseptif kullanımı esnasında güneşe çıkmaktan ya da ultraviyole ışınlarına maruz kalmaktan kaçınmalıdır.

Ailesel anjiyoödemi olan kadınlarda, ekzojen östrojen anjiyoödem semptomlarını uyarabilir ya da şiddetlendirebilir.

Endojen depresyon veya epilepsi kötüleşmesi kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında bildirilmiştir.

Kızlarda erken dönem östrojen kullanımı epifiz bezinin erken kapanarak, ileriki dönemde boyun kısa kalması sonucunu doğurabilmektedir.

Progestin içeren bileşiklerin, potasyum seviyeleri üzerinde önemli etkiler yaratan aldosteron antagonist özellikleri olabilir.

Tıbbi muayene / konsültasyon
DİENİLLE kullanımına başlayan veya yeniden başlayan kadınların ayrıntılı olarak kişisel (ve aile) tıbbi geçmişi incelenmelidir. Hamilelik hariç tutulmalıdır. Kan basıncı ölçülmeli ve fiziksel inceleme bu bölüm ve bölüm "4.3 Kontrendikasyonlar" ve "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ile yönlendirilmelidir. DİENİLLE kullanan kadınların kullanma talimatını dikkatli bir şekilde okumaları ve oradaki önerileri uygulamaları teşvik edilmelidir. Bu değerlendirmelerin sıklığı ve doğası, ilgili yönergelere dayalı olmalıdır ve her bir kadın için adapte edilmelidir.

Oral kontraseptiflerin HIV enfeksiyonu (AIDS) ve diğer cinsel yolla geçen hastalıklara karşı koruyucu olmadığı bilgisi kullanıcılara verilmelidir.

Düzenli tıbbi değerlendirme, bazı kontrendikasyonların veya risk faktörlerinin, ilk kombine oral kontraseptif kullanımının başlarında görülebilmesinden ötürü önemlidir.

Azalmış etkinlik
Kombine oral kontraseptiflerin etkinliği tablet alımı unutulduğunda (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / Tablet alımı unutulduğunda), mide-bağırsak bozuklukları olması halinde (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / Mide-bağırsak bozuklukları durumunda), ya da eş zamanlı ilaç tedavilerinde (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) azalabilir.

Azalmış siklus kontrolü
Tüm kombine oral kontraseptiflerde, özellikle kullanımın ilk aylarında düzensiz kanamalar (lekelenme veya ara kanama) gelişebilir. Bu nedenle herhangi bir düzensiz kanamanın değerlendirilmesi yaklaşık 3 siklusluk bir hormonal adaptasyon süresinden sonra anlamlıdır.

Eğer kanama düzensizliği devam eder veya kanamalar düzenliyken ortaya çıkarsa non-hormonal etkenler göz önüne alınmalı ve malignite veya gebeliğin ekarte edilmesi için kürtajın da dahil olabileceği uygun tanısal girişimlerde bulunulmalıdır.

Bazı kadınlarda tablet alınmayan dönemde çekilme kanaması oluşmayabilir. Eğer kombine oral kontraseptif, "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" bölümünde belirtilen şekilde kullanıldıysa kadının gebe olması beklenmemektedir. Ancak kombine oral kontraseptif, kullanım kurallarına uygun kullanılmadıysa ya da çekilme kanaması iki kez gerçekleşmediyse kombine oral kontraseptif kullanımına devam etmeden önce gebelik ekarte edilmelidir.

Seks steroidlerinin klerensini artıran metabolik etkileşimler, ara kanama veya kontraseptif potansiyelin düşmesine neden olabilmektedir (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Bitkisel tedavide kullanılan sarı kantaron otu (Hypericum perforatum), kontraseptif etki kaybına yol açabildiğinden kombine oral kontraseptiflerle birlikte kullanılmamalıdır (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Depresif duygudurumu ve depresyon hormonal kontraseptif kullanımıyla sık görülen yan etkilerdir (bakınız Bölüm 4.8). Depresyon ciddi olabilir ve intihar davranışı ve intihar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Duygudurum dalgalanmaları ve depresif semptomlar olması halinde, bu semptomlar tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıksa dahi kadınlara doktorlarına başvurmaları önerilmelidir.

Laktoz:
DİENİLLE, her bir film kaplı tablette 54.6 mg laktoz monohidrat ve 0.085 mg glukoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
Soya:
DİENİLLE soya ihtiva eder. Eğer soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimleri
Oral kontraseptifler ve diğer ilaçlar (enzim indükleyiciler ve antibiyotikler gibi) arasındaki etkileşmeler ara kanamaya ve/veya kontraseptif potansiyel kaybına yol açabilirler. Bu etkiler hidantoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin ve rifampisin durumunda gösterilmiştir. Bu etkiler rifabutin, efavirenz, nevirapin, okskarbazepin, topiramat, felbamat, ritonavir, nelvinafir, griseofulvin ve St. John's wort içeren (Hypericum perforatum) bitkisel ilaçlar için geçerlidir. Bu ilaçlar karaciğer enzim indüksiyonunu arttırır.

Bazı antibiyotiklerin (örneğin ampisilin veya tetrasiklin gibi) kombine oral kontraseptiflerin etkinliğini azalttığından şüphe edilmiştir. Bu yan etkinin nedeni henüz bilinmemektedir.

Yukarıdaki ürünlerin kısa süreli (en fazla bir hafta) kullanımları durumunda, eşzamanlı ilaç zamanında ve 7 gün sonrasına kadar, ek kontraseptif önlemler (örneğin bariyer yöntemi) alınmalıdır.

Rifampisin kullanan kadınlar, eş zamanlı kullanım süresince ve rifampisin tedavisi bitiminden 4 hafta sonrasına kadar KOK'a ek olarak bariyer yöntemi kullanmalıdırlar. Eğer diğer ilaçların alımı kutunun bitiminden sonra da devam ediyorsa, bir sonraki kutuya ara vermeden devam edilmelidir.

Kontraseptif steroidlerin dozu karaciğer enzim sistemini indükleyen ilaçlar ile uzun süreli tedavi sırasında arttırılmalıdır. İstenmeyen yan etkiler (örneğin düzensiz kanamalar) gözlenmesi ya da etkisiz olması durumunda, diğer non-hormonal kontraseptif metodlar uygulanmalıdır.

Oral kontraseptifler diğer bazı ilaçların metabolizmasını etkileyebilir. Buna bağlı olarak plazma ve doku konsantrasyonları artabilir (örn. siklosporin) ya da azalabilir (ör. lamotrijin). Progestin bileşiği; ACE inhibitörleri, anjiotensin II reseptör antagonistleri, potasyum tutucu diüretikler, aldosteron antagonistleri ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar ile etkileşime girebilir.

In vitro çalışmalar; dienogest'in uygulandığı dozda enzim sistemindeki sitokrom-P450'yi inhibe etmediğini dolayısıyla diğer tıbbi ürünler ile herhangi bir etkileşiminin beklenmediğini ortaya koymuştur.

Laboratuvar testleri
Kontraseptif steroidlerin kullanılması karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyonların biyokimyasal parametreleri, kortikosteroid bağlayıcı globulin gibi proteinlerin plazma düzeyleri ve lipid/lipoprotein fraksiyonları, karbonhidrat metabolizması, koagülasyon ve fibrinoliz parametreleri gibi bazı laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Değişiklikler genellikle normal laboratuvar düzeyleri içinde kalmaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
DİENİLLE oral bir kontraseptiftir ve gebelik önleyici etkisi bulunmaktadır.

Gebelik dönemi
DİENİLLE gebelik döneminde kontrendikedir. DİENİLLE gebelik döneminde uygulandığı taktirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır/yol açtığından şüphelenilmektedir.

DİENİLLE kullanımı sırasında gebelik meydana gelmesi durumunda kullanım durdurulmalıdır. Ancak, yaygın epidemiyolojik çalışmalar ne gebeliğinden önce kombine oral kontraseptif kullanmış olan kadınların çocuklarında doğumsal kusur riskinde herhangi bir artışı ne de erken gebeliği süresince yanlışlıkla kombine oral kontraseptif kullanıldığında oluşan bir teratojenik etkiyi göstermiştir. Bu tür çalışmalar DİENİLLE ile yürütülmemiştir.

DİENİLLE'nin gebelikte kullanımına ilişkin veriler, DİENİLLE'nin gebelik, fetüs ya da yeni doğanın sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri hakkında sonuçlara varılmasına izin veremeyecek kadar kısıtlıdır. Konu hakkında epidemiyolojik veri henüz mevcut değildir.

Hayvan çalışmaları (bkz. Bölüm 5.3) gebelik ve emzirme sırasında üreme toksisitesi göstermiştir. İnsanlar üzerinde etkileri bilinmemektedir. Yapılan çalışmalara dayanarak gebelik sırasında kombine doğum kontrol hapı kullanımının teratojenik etkilere yol açtığı söylenemez.

Laktasyon dönemi
Kombine oral kontraseptiflerin kullanımı süt miktarında azalmaya ve sütün bileşiminde değişikliğe yol açabileceğinden dolayı laktasyon etkilenebilir. Aktif maddeler ve / veya yardımcı maddeler süte geçerek yeni doğanı etkileyebilir. Emziren annelerin DİENİLLE kullanmamaları tavsiye edilir.

Üreme yeteneği / Fertilite:
DİENİLLE oral bir kontraseptiftir. Kullanıldığı sürece fertiliteyi engeller.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Kombine doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda venöz ve arteriyel tromboemboli (örn. venöz tromboz, pulmoner emboli, inme, kalp krizi) riski vardır. Sigara, hipertansiyon, kan pıhtılaşması ve lipid metabolizması bozuklukları, ağır obezite, varis, gelişmiş flebit ile tromboz gibi bazı faktörler venöz ve arteriyel tromboemboli riskini artırabilir. Kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda en ciddi yan etkileri için "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız.

Aşağıdaki tabloda dienogest 2 mg / etinilestradiol 0,03 mg tabletin istenmeyen etkileri sıklık sırasına göre listelenmiştir. Bunlar, dienogest 2 mg / etinilestradiol 0.03 mg tabletlerin (bu çalışmalara toplam 3590 kadın katılmıştır) klinik testler sırasında gözlenen yan etkilerinin frekansları olup bu yan etkilerin ortaya çıkması DİENİLLE kullanımı ile bağlantılı olabilir. Tüm yan etkiler 1/10'dan daha az olması sebebiyle, istenmeyen etkilerin hiçbiri "çok yaygın" olarak gözlenmemiştir.

Yan etki sıklığı aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Aşağıdaki istenmeyen etkiler dienogest 2 mg / etinilestradiol 0.03 mg ile yapılan çalışmalar sırasında bildirilmiştir:

Organ Sistemi	**İstenmeyen Etkilerin Sıklığı**		
	Yaygın	**Yaygın olmayan**	**Seyrek**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Vajinal kandidiyaz veya diğer mantar enfeksiyonları	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Anemi
Endokrin hastalıkları			Hipertrikoz, virilizm
Psikiyatrik hastalıklar		Depresif ruh hali, sinirlilik	Anoreksi, libido azalması, agresif tepkiler, kayıtsızlık
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Migren, bacaklarda kramp	
Göz hastalıkları		Oftalmolojik şikayetler	Görüş rahatsızlığı, konjunktivit, kontakt lens intoleransı
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Duyma zorluğu
Kardiyak hastalıklar		Yüksek veya düşük kan basıncı	Taşikardi, kardiyak sorunlar
Vasküler hastalıklar		Damar bozuklukları	Tromboflebit, tromboz/pulmoner emboli, hematom,

			serebrovasküler rahatsızlıklar
Göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar			Sinüzit, astım, üst solunum enfeksiyonları
Gastrointestinal hastalıklar	Karın bölgesinde ağrı	Bulantı, kusma	İshal
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Akne/sivilce (dermatit gibi), egzantem, egzama, cilt bozuklukları, kloazma, saç kaybı	Eritema multiforme, kaşıntı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		İdrar yolu enfeksiyonları	
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Göğüslerde hassasiyet veya ağrı	Düzensiz kanamalar, ara kanama eksikliği, dismenore, göğüslerde büyüme veya ağrı, yumurtalık kistleri, disparöni, vajinit/ vulvovajinit	Hipomenore, mastitis, fibrokistik meme hastalıkları, meme salgıları, leyomiyom, endometrit, salpenjit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Sıcak basması, yorgunluk/halsizlik, isteksiz olma durumu, sırt ağrıları, vücut ağırlığının değişmesi, iştah artışı, ödem	Alerjik reaksiyonlar, grip benzeri semptomlar

Kombine doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda aşağıdaki istenmeyen etkiler rapor edilmiştir:

- Venöz veya arteriyel tromboemboli;
- Hipertansiyon;
- Karaciğer tümörleri;
- Kombine oral kontraseptif tedavisine başlanması ile birlikte Crohn rahatsızlığı, ülseratif kolit, porfiri, sistemik lupus eritematozusu, herpes gestasyones, Sydenham koresi-, hemolitik üremik sendromu ve kolestatik sarılık gibi rahatsızlıkların belirmesi veya kötüleşmesi;
- Kloazma

Kombine oral kontraseptif kullanmakta olan kadınlarda meme kanseri riski az miktarda artış gösterir. Buna rağmen, 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri gelişme riski düşük olduğundan, bu risk toplam riski ile karşılaştırıldığında küçüktür. Daha fazla bilgi için “4.3

Kontrendikasyonlar" ve "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümlerine bakınız.

Kalıtsal anjiyoödem izlenen kadınlarda ekzojen östrojenler anjiyoödem semptomlarını uyarabilmekte veya şiddetlendirebilmektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Dienogest ve etinilestradiolün akut oral toksisitesi düşüktür. DİENİLLE küçük bir çocuk tarafından önemli miktarda alındığı zaman, toksik semptomların gelişiminin olasılığı düşüktür. Doz aşımı mide bulantısı ve kusma ile genç kızlarda çekilme kanamasına neden olabilir. Özel tedaviye gerek yoktur. Gerekirse semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Östrojenler ve progestajenler, fiks kombinasyonlar
ATC kodu: G03FA15.

DİENİLLE antiandrojenik etkisi ile kombine bir oral kontraseptif olup; progestojen olarak dienogest, östrojen olarak ise etinilestradiol içermektedir.

DİENİLLE'nin kontraseptif etkisi ovülasyon inhibisyonu ve servikal salgıdaki değişiklikler gibi birçok faktörün etkileşmesi ile ortaya çıkar.

Büyük ölçekli bir çalışmaya dayanarak Pearl Index ayarlanmamış olarak 0,14, ayarlanmış değer olarak ise 0,09'dur.

Etinilestradiol ve dienogest kombinasyonunun antiandrojenik etkisi diğerleri arasında androjen serum seviyelerini azaltmaya dayanır.

Dienogest, bir nortestesteron türevi olmakla birlikte diğer sentetik progesteronlar ile karşılaştırıldığında, in vitro olarak 10-30 kat daha düşük bir afiniteye sahiptir. Dienogest'in in vivo anlamda; androjen, mineralokortikoid veya glukokortikoid etkisi yoktur.

Tek başına alındığında, dienogest, 1 mg / gün'lük bir dozda yumurtlamayı inhibe eder.

Daha yüksek dozlu etinilestradiol içeren kombine oral kontraseptiflerin (örn. 0.05 mg) diğer kanser türlerinin gelişimine karşı önemli bir koruma sağladığı gösterilmiştir (örn. yumurtalık, endometriyal).
Düşük doz kombine oral kontraseptiflerde de bu özelliğin geçerliliği henüz tam olarak saptanmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler
Etinilestradiol
Emilim:
Oral olarak alınan etinilestradiol hızla ve tamamen emilir. Tek alımını takiben 1,5-4 saat sonra yaklaşık 67 pg/ml olan en yüksek etkin madde düzeyine ulaşılmıştır. Emiliminin ardından "ilk geçiş etkisi" ile etinilestradiol büyük ölçüde metabolize olur, böylece ortalama oral biyoyararlanımı yaklaşık %44'tür.

Dağılım:
Etinilestradiol yüksek oranda, fakat non-spesifik (yaklaşık %98) olarak serum albümine bağlanır ve steroid hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) serum seviyelerini yükseltir. Etinilestradiol belirgin olarak yaklaşık 2,8-8,6 L/kg arasında dağılım hacmine sahiptir.

Biyotransformasyon:
Etinilestradiol hem ince bağırsak mukozasında hem de karaciğerde konjuge olur. Etinilestradiol, aromatik hidroksilasyon yoluyla metabolize olur, ancak birçok hidroksillenmiş ve metillenmiş türevleri oluşur ve bunlar serbest veya glukuronid veya sülfat metabolitleri şeklinde bulunurlar. 2,3-7 ml/dak/kg 'lık bir metabolik klerens oranı tespit edilmiştir.

Eliminasyon:
Etinilestradiol serum seviyelerinin düşüşü 1 saat ve 10-20 saat yarı ömürlü olmak üzere iki fazda karakterize edilmektedir. Değişmemiş ilaç atılmaz. Etinilestradiol metabolitlerinin yarılanma ömrü yaklaşık 1 gündür. Metabolitleri böbrek ve safradan 4:6 oranında atılırlar.

Kararlı durum:
Tekli dozun ardından plazmadaki serum seviyesi iki katına çıktığı anda, tedavi periyodunun ikinci yarısında kararlı duruma ulaşılır.

Dienogest
Emilim:
Oral olarak alınan dienogest hızla ve hemen hemen tamamen emilir. DİENİLLE alımının

ardından 2,5 saat sonunda maksimum ilaç serum düzeyi 51 pg/ml'ye ulaşılır. Etinilestradiol ile kombinasyonuyla, ortalama biyoyararlanım yaklaşık %96'dır.

Dağılım:
Dienogest serum albümine bağlanır, ancak SHBG'ye veya kortikosteroid bağlayıcı globulin'e (CBG) bağlanmaz. İlaç düzeylerinin %90'ı non-spesifik olarak albumine bağlanırken %10'u bağlanmayarak serbest kalır. Dienogest yaklaşık 37-45 L dağılım hacmine sahiptir.
Biyotransformasyon:
Dienogest çoğunlukla hidroksilasyon ile metabolize edilir; ancak konjugasyon da endokrinolojik inaktif metabolitler oluşturmak için önemli bir rol oynar. Bu metabolitler plazmadan hızlı bir şekilde elimine edilir ve bunun yanında değişmemiş dienogest ve metabolitleri insan plazmasında tespit edilemez. Tek bir doz sonrasında, toplam klerensi (Cl / F) 3.6 L/saattir.

Eliminasyon:
Dienogest 8,5-10,8 saatlik bir yarılanma ömrüne sahiptir. Dienogest'in sadece ihmal edilebilir bir miktarı değişmeden böbrek yoluyla atılır. 0.1 mg / kg dozlamadan sonra, böbrek ve feçes atılım oranı 3:1 olmuştur. Oral uygulamadan sonra dozun % 86'sı 6 gün içinde elimine edilmekle birlikte, büyük bir kısmı esas olarak idrar ile ilk 24 saat içinde atılır.

Kararlı durum:
Dienogest'in farmakokinetiği SHBG proteinlerinin serum düzeyinden etkilenmez. Günlük uygulandığında Dienogest serum seviyesi 1,5 kat yükselir ve kararlı hal durumuna 4 gün sonunda ulaşılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan çalışmalarında, etinilestradiolun ve dionegestin etkileri bilinen farmakolojik etkiyle ilişkili olanlarla sınırlı kalmıştır.

Dienogest ile yapılan üreme toksikoloji testleri sonucunda tipik gestojenik etkiler gözlenmiştir: implantasyon öncesi ve sonrası anormalliğin artışı, gebelik süresinin uzaması, yeni doğan ölüm oranındaki artış. Yüksek doz Dienogest'in ileri fazdaki gebelik ve laktasyon süresinde hayvanlara verilmesi sonucu, bir sonraki nesilde bozulmuş doğurganlık gözlenmiştir.

Etinilestradiol kombine oral kontraseptif ürünlerin çoğunda östrojen bileşenidir. Yüksek dozlarda embriyotoksik olduğu ve ürogenital organların farklılaşması üzerine olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır.

Bu zamana kadar yapılan çalışmalar neticesinde hiçbir preklinik toksisite verisi elde edilmemiş olmakla beraber; genellikle kombine oral kontraseptif kullanımı ile ilgili gerçekler, yukarıda belirtilenlerin yanı sıra ürünün tekrarlanan uygulama sonucunda, genotoksisite ve karsinojenisite için özel bir risk faktörü olabileceği belirtilmemiştir.
Cinsel hormonların spesifik hormon-bağımlı doku ve tümörlerin büyümesinde etkili olabileceği de gözardı edilmemelidir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği
Laktoz monohidrat (Sığır sütünden elde edilen şeker)
Mısır nişastası
Povidon K-30
Talk
Magnezyum stearat
Film kaplama
Opaglos 2 şeffaf:
Karmelloz sodyum
Maltodekstrin
Glukoz monohidrat
Soya lesitini
Sodyum sitrat

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir blisterde 21 adet film kaplı tablet içeren, 1, 3 veya 6 adet PVC / PVDC / Alüminyum blisterde.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Exeltis İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Kültür Mah. Nisbetiye Cad. No: 56, Akmerkez
B Blok Kat: 6 D: 574 Etiler, Beşiktaş / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2015/136

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ