

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DIANE® 35 draje

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her draje, 2 mg siproteron asetat ve 0.035 mg etinilestradiol içerir.

**Yardımcı maddeler:** Her draje 31.115 mg laktoz, 19.371 mg sukroz ve 0.137 mg gliserol içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Draje

Bej rengi drajeler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Doğurganlık çağındaki kadınlarda androjen duyarlılığına bağlı orta dereceli ila şiddetli akne (sebore ile birlikte veya tek başına) ve/veya hirsutizm tedavisi.
- Akne tedavisinde yalnızca topikal veya sistemik antibiyotik tedavisinin başarısız olduğu durumlarda.
- Hormonal kontraseptif gibi etki gösterdiğinden, diğer hormonal kontraseptiflerle birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

DIANE 35 ovülasyonu inhibe eder ve böylece gebeliği önler. DIANE 35 kullanan hastalarda ek bir hormonal kontraseptif, hasta aşırı doz hormona maruz kalacağından ve aşırı doz alımı etkili kontrasepsiyon için gerekli olmadığından kullanılmamalıdır.

##### Kullanım süresi

Semptomların hafiflemesine kadar geçen süre en az üç aydır. Tedaviyi sürdürme ihtiyacı, tedavi eden hekim tarafından düzenli olarak değerlendirilmelidir.

##### Uygulama şekli:

Oral kullanım

İlk tedavi kürü: Menstrual siklusun ilk gününde başlanmak üzere 21 gün boyunca, her gün 1 draje (menstrüasyonun ilk günü 1. gün olarak sayılır) alınır.

Sonraki kürler: Sonraki her küre, ilk tedavi kürü olan 21 günlük uygulamayı takiben, draje kullanılmadan geçen 7 günün ardından başlanır.

DIANE 35'in kontraseptif olarak kullanıldığı durumlarda, yukarıdaki koşullara kesin olarak uyulmalıdır. Draje alınmayan dönemde beklenen çekilme kanaması görülmezse, sonraki pakete geçilmeden önce gebelik olasılığı ortadan kaldırılmalıdır.

Kontraseptif etkinlik için, oral yolla kullanılan bir kontraseptiften DIANE 35'e geçiş durumunda aşağıdaki talimatlara uyulmalıdır:

21 günlük kombine oral kontraseptiflerden (KOK) geçiş: İlk DIANE 35 önceki oral kontraseptif kürünün bitimini takiben, ilk gün hemen alınmalıdır. Ek kontraseptif önlemler gerekli değildir. DIANE 35'in ilk paketi kullanılırken kanama meydana gelmeyecektir. İlk paketin bitiminden sonra kanama başlayacaktır.

28 günlük KOK'lardan geçiş: DIANE 35, günlük hap paketindeki son aktif hap alımını takip eden gün alınmalıdır. Ek kontraseptif önlemler gerekli değildir.

Yalnızca progesteron içeren haplardan geçiş: İlk DIANE 35 draje, o gün progesteron içeren hap alınmış bile olsa, kanamanın başladığı ilk gün alınmalıdır. Ek kontraseptif önlemler gerekli değildir. Kalan progesteron içeren haplar atılmalıdır.

Doğum veya düşük sonrası kullanım: Hamilelik sonrasında hasta tamamen yürüyebilir durumda ve doğumsal bir komplikasyonu yoksa, DIANE 35 kullanımına, doğumdan 21 gün sonra başlanabilir. İlacın alındığı ilk 7 gün, ek kontraseptif önlemler alınmalıdır. Doğum sonrası ilk ovulasyon, ilk kanamadan önce gerçekleşebileceği için, doğum ve ilk tedavi kürü arasındaki dönemde başka bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. DIANE 35 laktasyon süresince kontrendikedir. İlk trimester düşüğünden sonra DIANE 35'e hemen başlanabilir. Bunun anlamı ilk drajenin alınmasıyla birlikte doğum kontrolü başlamış olacaktır. Bu durumda ek bir kontraseptif önlem gerekli değildir. Doğumu veya ikinci trimester düşüğünü takiben 21-28. günlerde başlanması önerilir. Daha sonra başladığı takdirde draje alımının ilk 7 günü ek bir bariyer yöntemi kullanılmalıdır. Eğer o zamana kadar ilişki gerçekleşiyse, DIANE 35 kullanımına başlamadan önce gebelik ekarte edilmeli veya ilk menstrüel kanama beklenmelidir.

İlave kontrasepsiyonun gerekli olduğu özel durumlar:

Yanlış uygulama: Draje alımı unutulduğunda, alımı geciken draje hemen alınmalıdır. Draje, gerçek 12 saatlik süre içerisinde alınabilirse, drajenin kontraseptif koruyucu özelliği değişmez. Ancak daha uzun süreli gecikmelerde, ek kontrasepsiyon gerekir. Bu durumda yalnızca en yakın zamanlı gecikmiş draje alınmalı, daha önce unutilan draje/drajeler atılmalı ve 7 gün boyunca draje alımına devam ederken, ek olarak hormonal olmayan kontrasepsiyon metodu (ritim veya sıcaklık metodu dışındaki) uygulanmalıdır. Ek olarak, paket içerisindeki son 7 günlük draje/drajelerin alımı unutulursa, sonraki pakete geçmeden önceki ara verilmemelidir. Bu durumda çekilme kanamasının yeni paket bitene kadar olması beklenmez. Drajelerin alındığı günlerde bazı ara kanamalar oluşabilir fakat bu klinik olarak önemli değildir. Hastada, ikinci paket bitimini takiben, draje kullanılmayan ara dönemde beklenen çekilme kanaması gerçekleşmezse, sonraki pakete geçilmeden önce, gebelik olasılığı ortadan kaldırılmalıdır.

Gastrointestinal bozukluk: Kusma ve diyare hali oral kontraseptiflerin tam emilimini engelleyerek etkilerini azaltabilir. Böyle bir durumda mevcut paketteki drajelerin kullanımına devam edilmelidir. Ek olarak, hormonal olmayan kontrasepsiyon metodu (ritim veya sıcaklık metodu dışındaki) gastrointestinal bozukluğun devam ettiği sürece ve onu takip eden 7 gün boyunca kullanılmalıdır. Eğer bu 7 günlük süre içerisinde paketteki tüm drajeler biter ise, bir sonraki pakete ara verilmeden başlanmalıdır. Bu durumda çekilme kanamasının ikinci paket

bitimine kadar olması beklenmez. Hastada, ikinci paket bitimini takiben, draje kullanılmayan ara dönemde beklenen çekilme kanaması gerçekleşmezse, sonraki pakete geçilmeden önce, gebelik olasılığı ortadan kaldırılmalıdır. Gastrointestinal bozukluğun uzadığı durumlarda, diğer kontrasepsiyon yöntemleri düşünülmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:** DIANE 35 böbrek yetmezliği olan hastalarda özel olarak araştırılmamıştır. Mevcut veriler bu hasta popülasyonunun tedavide bir değişiklik yapılmasını ileri sürmemektedir.

**Karaciğer yetmezliği:** DIANE 35 şiddetli karaciğer hastalıkları olan kadınlarda kontrendikedir. Ayrıca '4.3 Kontrendikasyonlar' bölümüne bakınız.

**Pediyatrik popülasyon:** DIANE 35 yalnızca menarştan sonra endikedir.

**Geriyatrik popülasyon:** Uygulanabilir değildir. DIANE 35 menopozdan sonra endike değildir.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Östrojen/progesteron kombinasyonları içeren preparatlar aşağıdaki koşulların varlığında kullanılmamalıdır ve kullanımları sırasında bunlardan herhangi biri ortaya çıkacak olursa, tedavi hemen kesilmelidir.

- Diğer hormonal kontraseptiflerle eşzamanlı kullanım (bkz. Bölüm 4.1)
- Geçmişte veya devam etmekte olan venöz tromboz (derin venöz tromboz, pulmoner embolizm)
- Geçmişte veya devam etmekte olan arteriyel tromboz (örn. miyokard enfarktüsü) ya da ön belirtileri (örn. anjina pectoris ve geçici iskemik atak)
- Serebrovasküler kaza bulgusu veya öyküsü
- Venöz veya arteriyel trombozla ilgili şiddetli veya birden fazla risk faktörünün varlığı (bkz. Bölüm 4.4), örneğin;
  - Vasküler semptomların eşlik ettiği diyabet
  - Şiddetli hipertansiyon
  - Şiddetli dislipoproteinemi
- Aktifleşmiş protein (APC) direnci, antitrombin-III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği, hiperhomosisteinemi ve antifosfolipid antikorları (antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanı) gibi venöz veya arteriyel trombozla ilgili kalıtsal veya edinilmiş yatkınlık
- Fokal nörolojik belirtili migren öyküsü
- Karaciğer fonksiyon değerleri normale dönmediği sürece aktif viral hepatit ve şiddetli siroz gibi şiddetli karaciğer hastalığı varlığı veya öyküsü.
- Karaciğer tümörü varlığı veya öyküsü (iyi veya kötü huylu)
- Devam eden meme kanseri veya meme kanseri öyküsü.
- Bilinen gebelik varlığı veya gebelik şüphesi
- Laktasyon (bkz. bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon)
- Etkin ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

DIANE 35 erkeklerde kullanılmaz.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

##### **Tıbbi Muayene**

Oral kontraseptif kullanmaya başlamadan önce (ve sonrasında düzenli aralıklarla) her bir kadının ve ailesinin tıbbi öyküsü değerlendirilmelidir. Fizik muayene bu şekilde ve bu ürünle ilgili kontrendikasyonlar (Bölüm 4.3) ile uyarılar (Bölüm 4.4) doğrultusunda yönlendirilmelidir. Bu değerlendirmelerin içeriği ve sıklığı ilgili kılavuzlar doğrultusunda olmalı ve kadına özgü şekilde uyarlanmalı, ancak kan basıncı ölçümünü içermeli, doktorun gerekli görmesi halinde meme, batin ve pelvik incelemelerinin yanı sıra servikal sitoloji değerlendirilmelidir.

Tedaviye başlanmadan önce gebelik olasılığı dışlanmalıdır.

Tanı konulmamış vajinal kanamanın altında yatan şüpheli nedenler araştırılmalıdır.

#### Uyarılar

DIANE 35, aylık döngünün 21 günü süresince kullanılmak üzere progesteron olarak siproteron asetat, östrojen olarak etinilestradiol içermektedir. KOK benzeri bir bileşime sahiptir.

#### Kullanım süresi

Semptomların hafiflemesine kadar geçen süre en az üç aydır. Tedaviyi sürdürme ihtiyacı, tedavi eden hekim tarafından düzenli olarak değerlendirilmelidir. (bkz Bölüm 4.2).

Kadınlara DIANE 35'in HIV enfeksiyonlarına (AIDS) ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruma sağlamadığı söylenmelidir.

#### Sıkı tıbbi gözetim gerektiren durumlar

Aşağıdaki durum/risk faktörlerinden mevcut olması halinde, hastaya özgü olası risklere karşın DIANE 35 kullanımına ilişkin fayda tartışılmalı ve DIANE 35 kullanmaya başlamadan önce hastayla kullanım konusu değerlendirilmelidir. Bu durum veya risk faktörlerinin herhangi birinin ilk kez ortaya çıkması, şiddetlenmesi veya alevlenmesi halinde hasta doktoruyla irtibata geçmelidir. Doktor da DIANE 35 kullanımına devam edilip edilmemesi konusunda karar vermelidir.

- Hafif vasküler hastalık veya hafif nefropati, retinopati ya da nöropatiyle birlikte diyabet
- Sistolik kan basıncı >140 ila 159 mm Hg veya diyastolik kan basıncı >90 ila 94 mm Hg olacak şekilde yeterli düzeyde kontrol edilen hipertansiyon (bkz. ayrıca Bölüm 4.4 DIANE 35'in derhal kesilmesini gerektiren nedenler)
- Porfiri
- Klinik depresyon
- Obezite
- Migren
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Kloazma

Depresyon veya yukarıda bahsedilen durumların herhangi birine ilişkin öyküsü olan hastalar DIANE 35 tedavisi sırasında takip edilmelidir.

#### **DIANE 35'in derhal kesilmesini gerektiren nedenler**

Oral kontrasepsiyonu keserken, gerekli olması halinde kontraseptif korumanın sürdürülmesini sağlamak için hormonal olmayan kontrasepsiyon kullanılmalıdır.

1. Migren ağrılarının ilk kez ortaya çıkması veya şiddetlenmesi; veya olağan olmayan sıklıkta veya şiddette baş ağrılarının oluşması

2. Ani görme veya duyma bozuklukları veya diğer algısal bozukluklar durumunda
3. Tromboz veya kan pıhtılarına ilişkin ilk belirtiler (örneğin; bacak/bacaklarda şişme veya olağan olmayan ağrı, nefes alırken hissedilen keskin ağrı veya nedensiz öksürmeler). Göğüste ağrı ve darlık hissi.
4. Elektif büyük operasyonlardan 6 hafta önce (örneğin abdominal veya ortopedik), bacaklara herhangi bir cerrahi müdahale uygulanması halinde, varislerin medikal tedavisi veya uzun süreli hareketsizlik durumunda; örneğin kaza veya operasyon sonrası durumlar. Tamamen iyileştikten sonraki 2 hafta boyunca ilaca başlanılmamalıdır. Acil cerrahi müdahalenin gerektiği durumlarda, genellikle trombotik profilaksi uygulanır; örneğin subkutan heparin.
5. Sarılık, hepatit ve tüm vücudun kaşınması
6. Kan basıncında belirgin artış
7. Şiddetli depresyon atakları
8. Şiddetli üst abdominal ağrı veya karaciğerde büyüme
9. Hormonal kontraseptif kullanımı veya hamilelik sırasında bozulduğu bilinen koşullarda belirgin kötüleşme (bkz. Bölüm 4.4 'Diğer Durumlar' başlığı altındaki 'Gebelik veya önceki KOK veya DIANE 35 kullanımı sırasında kötüleşen durumlar')
10. Gebelik hemen kesilmesini gerektiren nedenlerden biridir (bkz. bölüm 4.6).

#### **Dolaşım bozuklukları**

- DIANE 35 kullanımı, venöz tromboembolizm (VTE) riskini bu ilacın kullanılmaması durumuna kıyasla arttırmaktadır. Artan VTE riskinin en yüksek olduğu dönem DIANE 35 kullanımına başlandıktan sonraki bir yıllık dönem veya doğum kontrol hapı kullanımına en az bir ay ara verildikten sonra tedaviye başlanan veya tedavinin değiştirildiği dönemdir. Venöz tromboembolizm olgularının % 1-2'si ölümcül olabilmektedir.
- Epidemiyolojik çalışmalar, VTE insidansının DIANE 35 kullanan kişilerde levonorgestrel içeren KOK kullanan kişilerden 1,5 ila 2 kat yüksek olduğunu ve desogestrel/gestoden/drospirenon içeren KOK'lara ilişkin riske benzer olabileceğini göstermiştir.
- DIANE 35 kullananlar arasında polikistik over sendromuyla ilişkili durumda olduğu gibi kardiyovasküler riskin doğuştan artmış olduğu hastalar olabilir.
- Epidemiyolojik çalışmalar hormonal kontraseptif kullanımını arteriyel tromboembolizm (miyokard enfarktüsü, geçici iskemik atak) riskindeki artışla da ilişkilendirmiştir.
- Son derece nadir olmakla birlikte, hormonal kontraseptif kullananlarda diğer kan damarlarında (örn. Hepatik, mezenterik, renal, serebral veya retinal ven ve arterlerde) tromboz geliştiği bildirilmiştir.
- Venöz veya arteriyel tromboz ya da serebrovasküler kaza semptomları arasında; tek taraflı olağan dışı bacak ağrısı/ bacakta şişme; göğüste ani ve şiddetli ağrı (sol kola yayılıp yayılmasına bakılmaksızın); ani soluksuzluk; aniden başlayan öksürük; herhangi bir olağan dışı, şiddetli, uzun süreli baş ağrısı; ani kısmi veya tam görme kaybı; diplopi; geveleyerek konuşma veya afazi; vertigo; fokal nöbetlerde birlikte veya nöbet olmaksızın bayılma; aniden başlayan, vücudun bir tarafını veya tamamını etkileyen güçsüzlük ya da belirgin uyuşukluk; motor bozukluklar; 'akut' abdomen yer alabilir.
- Venöz tromboembolik olay riski aşağıdaki durumlarda artmaktadır:
  - Artan yaş;

- Sigara kullanımı (risk özellikle 35 yaş üzerindeki kadınlarda tiryakilikle ve yaşı ilerlemesiyle daha da artmaktadır). 35 yaş üzerinde olup DİANE 35 kullanmak isteyen kadınlarda kesinlikle sigara içmemeleri önerilmelidir;
- Pozitif aile öyküsü (kardeş veya ebeveynde nispeten genç yaşta venöz tromboembolizm gelişmesi). Kalıtsal yatkınlıktan şüphelenilmesi halinde, kadının herhangi bir hormonal kontraseptif kullanımıyla ilgili karar vermeden önce bir uzmana sevk edilmesi gerekmektedir;
- Uzun süreli hareketsizlik, majör ameliyat, herhangi bir bacak ameliyatı veya majör travma. Bu durumlarda kullanımının bırakılması (elektif ameliyat durumunda en az dört hafta önceden) ve hareketin tamamen kazanılmasından sonraki iki haftaya kadar tekrar başlanılmaması önerilebilir. DİANE 35 kullanımının kesilmemiş olduğu durumlarda antirombotik tedavi düşünülmelidir.
- Obezite (vücut kitle indeksinin  $30 \text{ kg/m}^2$  'den fazla olması).

Venöz tromboembolizmde yüzeysel tromboflebit ve varikoz venlerin olası rolü konusunda herhangi bir görüş birliği yoktur.

- Arteriyel tromboembolik komplikasyon veya serebrovasküler kaza riski aşağıdakilerle artmaktadır:
  - Artan yaş;
  - Sigara kullanımı (risk özellikle 35 yaş üzerindeki kadınlarda tiryakilikle ve yaşı ilerlemesiyle daha da artmaktadır) 35 yaş üzerinde olup DİANE 35 kullanmak isteyen kadınlarda kesinlikle sigara içmemeleri önerilmelidir;
  - Dislipoproteinemi;
  - Obezite (vücut kitle indeksinin  $30 \text{ kg/m}^2$  'den fazla olması);
  - Hipertansiyon;
  - Migren;
  - Valvüler kalp hastalığı;
  - Atriyal fibrilasyon;
  - Pozitif aile öyküsü (kardeş veya ebeveynde nispeten genç yaşta arteriyel tromboz gelişmiş olması) Kalıtsal yatkınlıktan şüphelenilmesi halinde, kadının herhangi bir hormonal kontraseptif kullanımıyla ilgili karar vermeden önce bir uzmana sevk edilmesi gerekmektedir.
- Dolaşımla ilgili advers olaylarla ilişkilendirilmiş olan diğer tıbbi durumlar arasında diyabet, sistemik lupus eritematozus, hemolitik üremik sendrom, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı (örn. Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) ve orak hücreli anemi vardır.
- Lohusalık döneminde tromboembolizm riskinin arttığı mutlaka dikkate alınmalıdır ('Hamilelik ve Emzirme' ile ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.6).
- DİANE 35 kullanımı sırasında migrenin sıklık veya şiddetinde artış olması (serebrovasküler olaya ilişkin ön belirti olabilir) DİANE 35 kullanımının derhal kesilmesini gerektirebilir.
- DİANE 35 kullanan kadınların olası tromboz semptomlarıyla karşılaşmaları halinde doktorlarıyla irtibata geçmeleri gerektiği özellikle vurgulanmalıdır. Trombozdan şüphelenilmesi veya doğrulanması halinde, DİANE 35 kullanımı kesilmelidir. Antikoagülan tedavinin (kumarinler) teratojenisitesi nedeniyle uygun kontrasepsiyona başlanmalıdır.

Dolaşım olaylarını etkileyen diğer faktörler

Akne veya orta derecede şiddetli hirsutizme yönelik tedavi olarak DIANE 35 kullanan hastalar genellikle polikistik over sendromu gibi kardiyovasküler riskin doğuştan artmış olduğu bireylerdir.

Venöz veya arteriyel trombozla ilgili kalıtsal veya edinilmiş yatkınlık göstergesi olabilen biyokimyasal faktörler arasında Aktifleşmiş Protein C (APC) direnci, hiperhomosisteinemi, antitrombin-III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antifosfolipid antikorları (antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanı) yer almaktadır.

Risk/fayda değerlendirmesi yaparken, doktor bir duruma yönelik yeterli tedavinin ilişkili tromboz riskini azaltabileceğini ve gebelikle ilişkili riskin KOK veya DIANE 35 kullanımı ile ilişkili riskten daha yüksek olduğunu hesaba katmalıdır.

### **Tümörler**

Diğer birçok steroidlerde olduğu gibi, DIANE 35'in de çok yüksek dozda verilmesiyle, sıçan karaciğerinde karsinom dahil tümör insidansında artışa neden olduğu bulunmuştur. Bu bilginin insanlarla ilişkisi bilinmemektedir.

Birçok epidemiyolojik çalışma KOK kullanan kadınlarda over, endometrium, serviks ve meme kanseri riskiyle ilgili bilgi sağlamıştır. Kanıtlar yüksek dozda KOK'ların over ve endometrium kanseri bakımından önemli oranda koruma sağladığını açıkça ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, düşük doz KOK'ların veya DIANE 35'in aynı düzeyde koruyucu etki sağlayıp sağlamadığı net değildir.

#### **Meme kanseri**

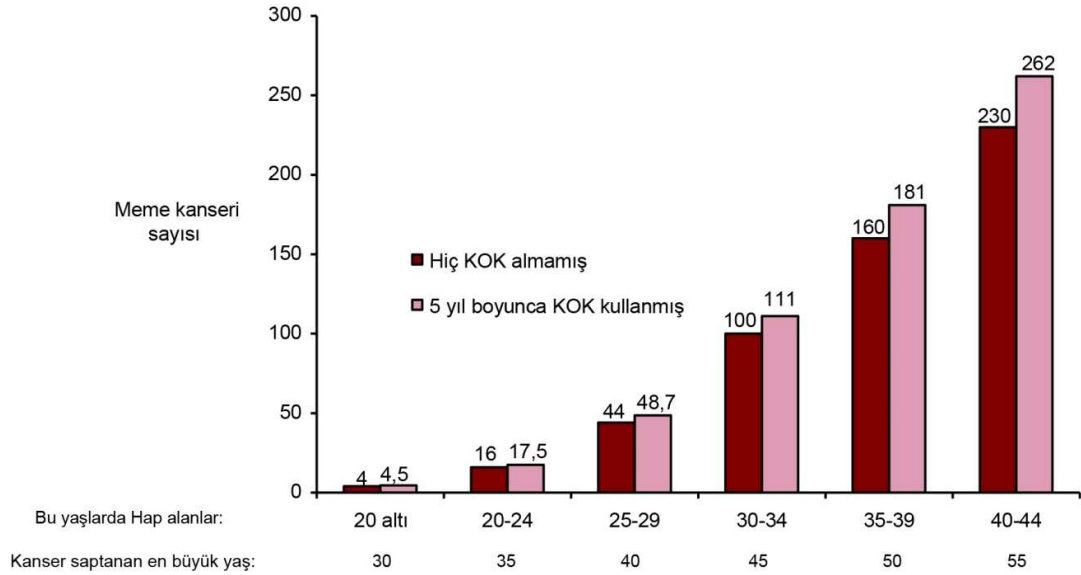
54 epidemiyolojik çalışmanın meta analizleri sonucu, halen KOK kullanan kadınlarda tanı konan meme kanseri relatif riskinde (RR=1,24) hafif artış olduğunu göstermektedir. Gözlenen artmış risk örneğin, KOK kullananlarda meme kanserinin daha erken tanısına, KOK'ların biyolojik etkilerine veya bu ikisinin kombinasyonuna bağlı olabilir. Halen KOK kullanan veya son on yıl içinde KOK kullanmış kadınlarda tanısı konan ek meme kanserleri, KOK kullanmamış kadınlara oranla daha çok memede lokalize olmaktadır.

Meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda, KOK kullanmış olsun ya da olmasın seyrek görülür. Arka plandaki riskler yaşla birlikte artarken halen KOK kullanan veya KOK kullanmış kadınlardaki meme kanseri tanılarındaki artış, tüm meme kanseri riski ile karşılaştırıldığında düşüktür. (Bkz. grafik).

KOK kullanıcılarında meme kanseri için en önemli risk faktörü kadının KOK'u bırakma yaşıdır; bırakma yaşı daha büyük kadınlarda, daha fazla meme kanseri tanısı konmaktadır. Kullanım süresi daha az önemlidir ve aşırı risk KOK kullanmayı bıraktıktan sonra 10 yıl boyunca kaybolur, öyle ki 10 yıl boyunca da aşırı görülmez.

Meme kanseri riskindeki olası artış KOK kullanan kadınlara anlatılmalı, kombine oral kontraseptiflerin diğer kanser riski oluşumlarına (over ve endometriyum kanseri) karşı önemli koruma sağlıyor olması göz önüne alınarak yarar ve risk değerlendirilmelidir.

Hiç KOK kullanmamış olan 10.000 kadında meme kanseri tanısı alanların sayısına kıyasla 5 yıllık KOK kullanımı ve kullanım sonrası 10 yıla kadar olan süre içinde meme kanseri tanısı alan 10.000 kadına ilişkin tahmini kümülatif sayı:



### Serviks kanseri

Serviks kanseriyle ilgili en önemli risk faktörü kalıcı HPV enfeksiyonudur. Bazı epidemiyolojik çalışmalar uzun süreli KOK kullanımının bu risk artışını daha da artırabileceğini göstermiş olmakla birlikte, bu bulgunun etki karışımı yapan faktörlere, örn. servikal tarama ve bariyer kontraseptif kullanımı dahil cinsel davranışa ne ölçüde atfedilebileceği tartışmalı bir konudur.

### Karaciğer kanseri

Seyrek olguda benign ve daha seyrek olguda malign olmak üzere izole olgularda yaşamı tehdit eden intraabdominal kanamaya neden olan karaciğer tümörler DIANE 35'te bulunanlar gibi hormonal maddelerin kullanımından sonra gözlenmiştir. Üst abdomende şiddetli şikayetler, karaciğer büyümesi veya intraabdominal kanama belirtileri meydana gelirse, ayırıcı tanı karaciğer tümörünü de içermelidir.

### Diğer durumlar

DIANE 35 kullanımı sırasında birtakım kronik hastalıkların zaman zaman kötüleşmesi olasılığı göz ardı edilemez.

### Bilinen hiperlipidemiler

Hipertrigliseridemi veya ilgili aile öyküsü bulunan kadınlarda KOK ya da DIANE 35 kullanımı sırasında pankreatit bakımından risk artışı olabilir.

Hiperlipidemisi olan kadınlar arteriyel hastalık bakımından artmış risk altındadır (bkz. Bölüm 4.4 'Dolaşım bozuklukları'). Bununla birlikte, KOK veya DIANE 35 kullanan kadınlarda rutin tarama yapılması uygun değildir.

## Kan basıncı

Hipertansiyon inme ve miyokard enfarktüsüyle ilgili bir risk faktörüdür (bkz. Bölüm 4.4 'Arteriyel tromboembolik durumlar'). KOK veya DIANE 35 gibi östrojen/progesteron kombinasyonları kullanan birçok kadında kan basıncında hafif artış bildirilmiş olmasına karşın, klinik açıdan anlamlı artış nadiren gözlenmektedir. Bununla birlikte, DIANE 35 kullanımı sırasında kalıcı hipertansiyon gelişmesi halinde, antihipertansif tedavi komplike olmayan hastalar için 160/100 mm Hg düzeyinde, hedef organ hasarı, tanı almış kardiyovasküler hastalık, diyabet ya da kardiyovasküler risk faktörlerinde artış olanlarda ise 140/90 mm Hg düzeyinde başlatılmalıdır. DIANE 35 kullanımına devam edilip edilmemesi konusu daha düşük KB düzeylerinde kararlaştırılmalıdır ve alternatif kontrasepsiyon tavsiye edilmelidir.

Gebelikle veya önceki KOK veya DIANE 35 kullanımı ile kötüleşen durumlar:

Aşağıdaki durumların hem gebelik hem de bir KOK veya DIANE 35 gibi östrojen/progesteron kombinasyonunun kullanımı ile meydana geldiği veya kötüleştiği bildirilmiştir. Aşağıdakilerin herhangi birinin kullanım sırasında meydana gelmesi halinde, DIANE 35 bırakılmalıdır:

- Kolestaz ile ilişkilisarılık ve/veya kaşıntı
- KOK'lar veya DIANE 35 safra kesesi taşı oluşumu riskini artırabilir veya mevcut hastalığı kötüleştirir.
- Sistemik lupus eritematozus
- Herpes gestationis
- Otoklerozza bağılı işitme kaybı
- Orak hücre hastalığı
- Renal disfonksiyon
- Herediter anjiyoödem
- Tek bir kadında gebelik sırasında veya önceki KOK ya da DIANE 35 kullanımı sırasında kötüleşme gösterdiği bildirilen her türlü diğer durum.

## Karaciğer fonksiyonu bozuklukları

Karaciğer fonksiyonlarının akut veya kronik bozuklukları, karaciğer fonksiyonu belirteçleri normale dönene dek KOK veya DIANE 35 kullanımına ara verilmesini gerektirebilir.

## Diyabet (vasküler tutulum olmayan)

Vasküler hastalığı olmayan, insüline bağılı diyabetik hastalar DIANE 35 kullanabilir. Ancak tüm diyabetli hastaların arteriyel hastalık bakımından artmış risk altında olduğu unutulmamalı ve KOK veya DIANE 35 reçete edilirken bu durum dikkate alınmalıdır. Mevcut vasküler hastalığı olan diyabetli hastaların DIANE 35 kullanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

'KOK'lar veya DIANE 35 gibi östrojen/progesteron kombinasyonları periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerinde etki gösterebilmekle birlikte, düşük doz KOK (0,05 mg etinilestradiolden az) kullanan diyabetli hastalarda terapötik kürün değiştirilmesiyle ilgili kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, diyabetli kadınlar KOK veya DIANE 35 kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

## Kloazma

Zaman zaman, özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda, kloazma ortaya çıkabilmektedir. Kloazma yatkınlığı olan kadınlar DIANE 35 kullanırken güneş veya ultraviyole radyasyon maruziyetinden kaçınmalıdır.

## Menstrual değişiklikler

Menstrual akışın azalması: Bu durum olağan dışı değildir ve bazı hastalarda olması beklenir. Elbette önceden şiddetli periyod geçirenlerde bu durum yararlı olabilir.

Menstruasyon atlaması: Bazen çekilme kanaması hiç olmaz. Drajelere doğru olarak alındıysa hamilelik muhtemel değildir. Çekilme kanamasında aksama drajeye ara verilen dönemde gerçekleşirse, gebelik olasılığı diğer pakete başlanmadan önce ortadan kaldırılmalıdır.

Intermenstrual kanama: Düzensiz kanama (lekelenme veya ara kanama) özellikle kullanımın ilk aylarında ortaya çıkabilir. Bu nedenle, düzensiz kanamaların oluşumu ancak yaklaşık üç döngü süren adaptasyon döneminden sonra önem kazanmaktadır. Önceden düzenli olan döngüler sonrasında kanama düzensizlikleri ortaya çıktığı veya var olan düzensizlikler devam ettiği takdirde, hormonal olmayan nedenler değerlendirilmeli ve malignite veya gebeliğin dışlanması için uygun tanı amaçlı yöntemler kullanılmalıdır. Buna kürtaj da dahildir.

Bazı kadınlarda DIANE 35 kesildikten sonra amenore veya oligomenore (özellikle önceden bu tip sorunları olanlarda) gelişebilir. Kadınlar bu olasılık konusunda bilgilendirilmelidir.

## Laktoz:

DIANE 35, 31.115 mg laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

## Sukroz:

Her bir draje 19.371 mg sukroz içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

## 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

### Etkileşimler

#### Karaciğer enzimi indükleyiciler

Hepatik enzimleri (özellikle sitokrom P450 3A4) indükleyen ilaçlar kontraseptif steroidlerin metabolizmasını artırdığından ara kanama ve gebeliğe yol açabilir.

Aşağıdaki durumların KOK'lar ve DIANE 35 gibi östrojen/progesteron kombinasyonları ile klinik açıdan önemli etkileşimler sergilediği gösterilmiştir:

#### Antiretroviral ajanlar

- Ritonavir;
- Nelfinavir;
- Nevirapin.

#### Antikonvülzanlar

- Barbitüratlar (fenobarbiton dahil);

- Primidon;
- Fenitoin;
- Karbamazepin;
- Okskarbazepin;
- Topiramet.

#### Antibiyotikler/antifungaller

- Griseofulvin;
- Rifampisin.

#### Bitkisel ilaçlar

- Sarı kantaron otu (Hypericum perforatum)

#### Karaciğer enzimi indükleyicileri ile etkileşimlerin yönetilmesi

Mikrozomal enzimleri uyaran ilaçlarla etkileşim gelişebilir, bu etkileşimler cinsiyet hormonu klirensinde artışa neden olabilir, bu durum da kanama ve/veya kontraseptif başarısızlıkla sonuçlanabilir.

Bu ilaçlardan herhangi biriyle kısa süreli tedavi alan kadınların geçici olarak KOK'a ilave olarak bir bariyer yöntemi kullanmaları veya diğer bir kontrasepsiyon yöntemi seçmeleri gerekmektedir. Bariyer yöntemi, eşzamanlı ilaç tedavisi ve bunu takip eden 28 gün süresince kullanılmalıdır. Bariyer yönteminin kullanıldığı dönem bir paketin içeriğini geçecek olursa, draje alınmayan herhangi bir ara verilmeksizin sonraki kutuya başlanmalıdır. Bu durumda, ikinci kutunun sonuna kadar geri çekilme kanaması beklenmemelidir. Hastada ikinci kutunun bitiminden sonraki draje kullanılmayan aralıkta geri çekilme kanaması olmadığı takdirde, sıradaki kutuya devam edilmeden önce gebelik olasılığı dışlanmalıdır.

Hepatik enzim indükleyicilerle uzun süreli tedavi gören kadınlarda farklı bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

DIANE 35 klirensini artıran maddeler (enzimlerin uyarılmasıyla DIANE 35 etkililiğinin azalması), örn.: Fenitoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin, rifampisin ve muhtemelen oksakarbazepin, topiramet, felbamat, griseofulvin ve sarı kantaron içeren ürünler.

DIANE 35 klirensi üzerine değişken etkilere sahip maddeler; örneğin:

DIANE 35 ile birlikte uygulandığında birçok HIV/HCV proteaz inhibitörü ve nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri plazma östrojen veya progesteron konsantrasyonlarını azaltabilmekte ya da artırabilmektedir. Bu değişiklikler bazı olgularda klinik açıdan anlamlı olabilir.

#### Diğer ilaçlar üzerine etkiler

Oral kontraseptifler ve DIANE 35 gibi östrojen/progesteron kombinasyonları diğer bazı ilaçların metabolizmasını etkileyebilir. Bunun sonucu olarak, plazma ve doku konsantrasyonları artabilmekte (örn. siklosporin) veya azalabilmektedir (örn. lamotrijin).

Not: Olası etkileşimlerin tanımlanması için eşzamanlı ilaçların reçeteleme bilgilerine bakılmalıdır.

Laboratuvar testleri

Oral kontraseptif kullanımı karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyonlara ilişkin biyokimyasal parametreleri, plazma taşıyıcı protein ve lipid/lipoprotein fraksiyonu düzeyleri, karbonhidrat metabolizması parametreleri ve pıhtılaşma ile fibrinoliz parametreleri gibi bazı laboratuvar testlerinin bulgularını etkileyebilir. Dolayısıyla, laboratuvar personeli laboratuvar testleri talep edildiğinde oral kontraseptif kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: X'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):**

DIANE 35 kontraseptif gibi etki gösterdiğinden, kullanıldığı sürece fertilitiyi engeller.

##### **Gebelik dönemi:**

Gebelik süresince DIANE 35'in kullanımı kontrendikedir. DIANE 35 kullanımı sırasında gebelik olursa kullanım derhal kesilmelidir.

##### **Laktasyon dönemi:**

DIANE 35 kullanımı laktasyon süresince de kontrendikedir. Laktasyon döneminde DIANE 35 kullanımı üretilen süt hacminde azalmaya ve sütün bileşiminde değişime neden olabilir. Etkin maddelerin eser miktarları anne sütüne geçer. Bu miktarlar özellikle doğumdan sonraki ilk 6 haftada çocuğu etkileyebilir. Emziren annelere çocuklarını süttten kesene kadar DIANE 35 almamaları söylenmelidir.

##### **Üreme yeteneği / Fertilitite:**

Hayvan çalışmalarında, dış genital farklılıkların oluştuğu embriyogenez fazında siproteron asetat kullanılması durumunda erkek fetusta feminizasyona neden olabileceği görülmüştür. Her ne kadar bu sonuçların insanlara uyması beklenmese de, hamileliğin 45. gününden sonra kadınlara DIANE 35 verilmesinin erkek fetüsün feminizasyonuna neden olabileceği olasılığı dikkate alınmalıdır. Buradan çıkan sonuç DIANE 35 ile tedavi için gebelik, mutlak kontrendikasyon sebebidir ve tedaviye başlanmadan önce mutlaka ekarte edilmelidir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Bilinmemektedir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık

Kalıtsal anjiyoödem alevlenmesi\*

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Sıvı tutulumu  
Hipertrigliseridemi\*

**Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Depresif duygu durumu, duygu durum değişiklikleri  
Yaygın olmayan: Libido azalması  
Seyrek: Libido artışı

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı  
Yaygın olmayan: Migren  
Korea alevlenmesi\*

**Göz hastalıkları**

Seyrek: Kontakt lense toleranssızlık

**Vasküler hastalıkları**

Seyrek: Tromboembolizm

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı  
Yaygın olmayan: Kusma, diyare  
Crohn hastalığı\*, ülseratif kolit\*

**Hepato-bilier hastalıkları**

Karaciğer fonksiyonunda bozulmalar\*

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker  
Seyrek: Eritema nodozum, eritema multiforme  
Kloazma\*

**Araştırmalar**

Yaygın: Kiloda artış  
Seyrek: Kiloda azalma

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın: Meme ağrısı, meme hassasiyeti  
Yaygın olmayan: Memede hipertrofi  
Seyrek: Vajinal akıntı, memede akıntı  
Azalmış menstrüasyon kanaması\*, lekelenme\*, ani kanama\* ve atlanan çekilme kanaması\*,  
hap sonrası amenore\*

\* Pazarlama sonrası bildirilen advers olaylar

DIANE 35 kullanan hastalarda pazarlama sonrası şiddetli depresyon bildirimleri (çok seyrek intihar düşüncesi veya davranışı raporları dahil) yapılmıştır. Bununla birlikte, DIANE 35 ile klinik depresyon ilişkisi henüz belirlenmemiştir.  
DIANE 35 kullanan tüm kadınlarda tromboembolizm riski artmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

DIANE 35 gibi östrojen/ progesteron kombinasyonları kullanan kadınlarda, bölüm '4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri' başlıklı kısımda tartışılan aşağıdaki ciddi advers olaylar bildirilmiştir:

- Venöz tromboembolik bozukluklar
- Arteriyel tromboembolik bozukluklar
- İnmeler (örn., geçici iskemik atak, iskemik inme, hemorajik inme)
- Hipertansiyon
- Karaciğer tümörleri (iyi veya kötü huylu)

Meme kanseri tam sıklığı DIANE 35 gibi östrojen/progesteron kombinasyonları kullananlarda çok hafif düzeyde artmıştır. Meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda nadir görüldüğünden bu artış genel meme kanseri riskiyle ilişkili olarak küçüktür. DIANE 35 gibi östrojen/progesteron kombinasyonları kullanımıyla neden sonuç ilişkisi bilinmemektedir. Daha ayrıntılı bilgi için '4.3 Kontrendikasyonlar' ve '4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri' başlıklı kısımlara bakınız.

#### Gebelik veya geçmiş KOK veya DIANE 35 kullanımı ile kötüleştiği bildirilen durumlar

Kolestaz ile ilişkili sarılık ve/veya kaşıntı; safra kesesi taşı oluşumu; sistemik lupus eritematozus; herpes gestationis; otoskleroza bağlı işitme kaybı; orak hücre hastalığı; renal disfonksiyon; kalıtsal anjiyoödem; porfiri; serviks kanseri.

KOK veya DIANE 35 kullanan kadınlarda glukoz toleransında değişimler veya periferik insülin direnci üzerine etki bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

#### 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**

Doz aşımı bulantı, kusma ve kadınlarda, çekilme kanamalarına neden olabilir. Spesifik bir antidotu yoktur ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup : Östrojenler ve Antiandrojenler

ATC Kodu : G03HB01

DIANE 35 androjen reseptörlerini bloke eder. Ayrıca androjen sentezini, hem hipotalamo-hipofiz-over sistemindeki negatif geri besleme etkisiyle; hem de androjen sentez enzimlerinin inhibisyonuyla azaltır.

DIANE 35 oral kontraseptif etkiye de sahip olmakla beraber, kadınlarda yalnız kontrasepsiyon amacıyla kullanılmamalı; androjene bağılı cilt bozukluklarının tanımlandığı tedavi gerektiren durumlar için saklanmalıdır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikleri**

### **Genel özellikler**

#### **Siproteron asetat**

##### Emilim:

Oral uygulanmasını takiben siproteron asetat geniş bir doz aralığında tamamen emilir. DIANE 35'in alımını takiben 1.6 saat sonra 15 ng siproteron asetat/ml'lik doruk serum konsantrasyonuna ulaşır. Siproteron asetatın mutlak biyoyararlanımı neredeyse tamdır (dozun %88'i). DIANE 35 ile ilgili rölatif siproteron asetat biyoyararlanımı sulu mikrokristalin süspansiyonu ile karşılaştırıldığında %109'dur.

##### Dağılım:

Siproteron asetat hemen hemen tamamen serum albuminine bağlanır. Toplam serum ilaç konsantrasyonlarının sadece % 3.5-4.0'ü serbest olarak bulunur. Proteine bağlanma spesifik olmadığı için, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesindeki değişiklikler siproteron asetatın farmakokinetiğini etkilemez.

##### Biyotransformasyon:

Plazmadan siproteron asetatın toplam klirensi 3,6 ml/dak/kg olarak belirlenmiştir.

Siproteron asetat hidrosilasyonlar ve konjüstasyonlar da dahil olduğu çeşitli yollarla metabolize olur. İnsan plazmasındaki ana metabolit 15  $\beta$  -hidroksi türevidir.

##### Eliminasyon:

Siproteron asetat serum seviyeleri 0,8 saat ve 2,3 gün yarı ömür ile karakterize, iki fazlı düşüş gösterir. Alınan dozun bir kısmı safra sıvısıyla değişmeden atılır. Büyük bölümü ise metabolitler halinde 3:7 oranında idrar ve safra yoluyla atılır. Böbrek ve safra atılımı 1.9 gün yarılanma ömrü ile ilerlemektedir. Plazma metabolitleri benzer oranla (yarılanma ömrü 1.7 gün) atılır.

##### Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Plazmadan (serum) terminal dispozyon fazının uzun yarılanma ömrü ve bir tedavi döngüsünce biriken günlük alınan siproteron asetat miktarlar göze alındığında, serumda ilaç maksimum oranları 1.ve 3. tedavi dönemlerinin sonunda sırasıyla 15 ng/ml'den, (1.gün) 21 ng/ml ve 24 ng/ml'ye yükselir. Zamana karşı konsantrasyon altındaki alan profili 2.2 kat (1.döngü sonunda) ve 2.4 kat (3. döngü sonunda) artmıştır. Kararlı durum şartları 16 gün sonra yakalanmıştır. Uzun dönemli tedavide, siproteron asetat tedavi döngüsü boyunca faktör 2 ile birikir.

#### **Etinilestradiol**

##### Emilim:

Oral uygulanan etinilestradiol hızla ve tamamen emilir. DIANE 35 alımını takiben 1,7 saatte, yaklaşık 80 pg/ml olan doruk ilaç serum düzeylerine erişilir. Plazmadan terminal dispozyon fazının yarılanma ömrüne ve günlük alım miktarı göze alınınca, kararlı haldeki plazma seviyelerine 3-4 gün içinde ulaşılır ve tek bir doz ile kıyaslandığında %30-40 daha yüksektir. Etinilestradiolün relatif biyoyararlanımı (referans: sulu mikrokristalin süspansiyonu) neredeyse tamdır.

Etinilestradiolün sistemik biyoyararlanımı diğer ilaçlarca her iki tarafa da yönlendirilebilir. Bununla beraber C vitamininin yüksek dozlarıyla etkileşimi yoktur.

**Dağılım:**

Etinilestradiol için görünür dağılım hacmi yaklaşık 5 l/kg ve plazmadan metabolik klerens oranı yaklaşık 5 ml/dk/kg olarak tayin edilmiştir.

Etinilestradiol serum albuminine yüksek oranda fakat non-spesifik olarak bağlanır. İlaç düzeyinin %2'si serbest olarak bulunur.

**Biyotransformasyon:**

Plazmadan metabolik klirens oranı yaklaşık 5 ml/dk/kg olarak belirlenmiştir. Emilim ve karaciğerden ilk geçiş esnasında etinilestradiol metabolize olur, bu da azalmış mutlak ve değişken oral biyoyararlanıma neden olur.

**Eliminasyon:**

Etinilestradiol plazma değerleri yarılanma ömürleri 1-2 saat ve 20 saat olarak karakterize, iki fazlı düşüş gösterir. Analitik sebeplerden ötürü bu parametreler, yalnızca yüksek dozlar için hesaplanabilir. Etinilestradiolün metabolitleri yaklaşık 1 gün yarılanma ömrüyle 4:6 oranında idrar ve safra yoluyla atılır.

**Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:**

Etinilestradiol SHBG ve globulin bağlayan kortikosteroidin (CBG) karaciğerde sentezini devamlı kullandığı sürece indükler. Bununla birlikte, SHBG indüksiyon boyutu, birlikte uygulanan progestinin kimyasal yapısına ve dozuna bağlıdır. DIANE 35 tedavisi sırasında, serumdaki SHBG konsantrasyonları yaklaşık 100 nmol/l'den 300 nmol/l'ye ve serumdaki CBG konsantrasyonları yaklaşık 50 g/ml'den 95 g/ml'ye artmıştır.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

KÜB'ün diğer ilgili bölümlerine dahil edilmemiş olan ve ilacı reçeteleyen kişi açısından önemli herhangi bir klinik öncesi veri bulunmamaktadır.

**6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat

Mısır nişastası

Povidon 25

Magnezyum stearat

Sukroz

Povidon 700 000

Makrogol 6000

Kalsiyum karbonat

Talk

Gliserol % 85

Titanyum dioksit

Demir oksit pigmenti, sarı

Demir oksit pigmenti, kırmızı

Montanglikol vaks

**6.2. Geçimsizlikler**

Yoktur.

**6.3. Raf ömrü**

60 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/Al folyo, 21 drajelik takvimli blister ambalajda.

**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**

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.,  
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad.  
No:53 34770 Ümraniye-İstanbul  
Tel: 0216 528 36 00  
Faks: 0216 645 39 50

**8. RUHSAT NUMARASI**

2015/516

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 24.06.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**