

## 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. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GYNELLE 2 mg/0,035 mg Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Siproteron asetat	2 mg
Etinil estradiol	0,035 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	29,115 mg
Sukroz	19,637 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kaplı tablet

### 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:

GYNELLE ovülasyonu inhibe eder ve böylece gebeliği önler. GYNELLE 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 kaplı tablet (menstrüasyonun ilk günü 1. gün olarak sayılır) alınır.

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

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

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

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

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

Yalnızca progesteron içeren haplardan geçiş: İlk GYNELLE kaplı tablet, 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 durumdaysa ve doğumsal bir komplikasyonu yoksa GYNELLE kullanımına, doğumdan 21 gün sonra başlanılabilir. 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. GYNELLE laktasyon süresince kontrendikedir. İlk trimester düşüğünden sonra GYNELLE'e hemen başlanılabilir. Bunun anlamı ilk kaplı tabletin 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 kaplı tablet alımının ilk 7 günü ek bir bariyer yöntemi kullanılmalıdır. Eğer o zamana kadar ilişki gerçekleştiyse, GYNELLE kullanımına başlamadan önce gebelik ekarte edilmeli veya ilk menstrüel kanama beklenmelidir.

İlave kontrasepsiyonun gerekli olduğu özel durumlar:

Yanlış uygulama: Kaplı tablet alımı unutulduğunda, alımı geciken kaplı tablet hemen alınmalıdır. Kaplı tablet, gerçek 12 saatlik süre içerisinde alınabilirse, kaplı tabletin kontraseptif koruyucu özelliği değişmez. Ancak daha uzun süreli gecikmelerde, ek kontrasepsiyon gerekir. Bu durumda yalnızca en yakın zamanlı gecikmiş kaplı tablet alınmalı, daha önce unutulmuş kaplı tablet/kaplı tabletler atlanmalı ve 7 gün boyunca kaplı tablet alımına devam ederken, ek olarak hormonal olmayan kontrasepsiyon metodu (ritim veya sıcaklık metodu dışındaki) uygulanmalıdır. Ek olarak, paket içerisindeki son 7 günlük kaplı tablet/kaplı tabletlerin alımı unutulursa, sonraki pakete geçmeden önceki ara verilmemelidir. Bu durumda çekilme kanamasının yeni paket bitene kadar olması beklenmez. Kaplı tabletlerin alındığı günlerde bazı ara kanamalar oluşabilir fakat bu klinik olarak önemli değildir. Hastada, ikinci paket bitimini takiben, kaplı tablet 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 kaplı tabletlerin 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 kaplı tabletler biter ise, bir sonraki pakete ara verilmeden başlanmalıdır. Bu durumda çekilme kanamasının ikinci paket bitimine kadar olması beklenmez. Hastada, ikinci paket bitimini takiben, kaplı tablet 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:** GYNELLE böbrek yetmezliği olan hastalarda özel olarak araştırılmamıştır. Mevcut veriler, bu hasta popülasyonunun tedavisinde bir değişiklik önermemektedir.

**Karaciğer yetmezliği:** GYNELLE şiddetli karaciğer hastalıkları olan kadınlarda kontrendikedir. Ayrıca Bkz. Bölüm 4.3.

**Pediyatrik popülasyon:** GYNELLE yalnızca menarştan sonra endikedir.

**Geriatrik popülasyon:** Uygulanabilir değildir. GYNELLE 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 şiddeti veya birden fazla risk faktörünün varlığı (Bkz. Bölüm 4.4), örneğin;
  - Vasküler semptomların eşlik ettiği diyabet
  - Şiddetli hipertansiyon
  - Şiddetli displipoproteinemi
- Aktifleşmiş protein (APC) direnci, antitrombin-III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği, hiperhomosisteinemi ve antifosfolipid antikolları (antikardiyolipin antikolları, 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.

GYNELLE 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 (Bkz. Bölüm 4.3) ile uyarılar (Bkz. 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

GYNELLE, 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 GYNELLE'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 GYNELLE kullanımına ilişkin fayda tartışılmalı ve GYNELLE 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 GYNELLE 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. Bölüm 4.4 GYNELLE'in derhal kesilmesini gerektiren nedenler)
- Porfiri
- Klinik depresyon
- Obezite
- Migren
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Kloazma

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

##### **GYNELLE'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 GYNELLE kullanımı sırasında kötüleşen durumlar')
10. Gebelik hemen kesilmesini gerektiren nedenlerden biridir (Bkz. Bölüm 4.6).

### **Dolaşım bozuklukları**

- GYNELLE kullanımı, venöz tromboembolizm (VTE) riskini bu ilacın kullanılmaması durumuna kıyasla arttırmaktadır. Artan VTE riskinin en yüksek olduğu dönem GYNELLE kullanımına başladıktan 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 GYNELLE 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.
- GYNELLE 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 yaşın ilerlemesiyle daha da artmaktadır). 35 yaş üzerinde olup GYNELLE 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. GYNELLE kullanımının kesilmemiş olduğu durumlarda antitrombotik tedavi düşünülmelidir.
- Obezite (vücut kitle indeksinin  $30 \text{ kg/m}^2$  'den fazla olması).

Venöz tromboembolizmde yüzeysel tromboflebit ve variköz 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 yaşın ilerlemesiyle daha da artmaktadır) 35 yaş üzerinde olup GYNELLE 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).
- GYNELLE kullanımı sırasında migrenin sıklık veya şiddetinde artış olması (serebrovasküler olaya ilişkin ön belirti olabilir) GYNELLE kullanımının derhal kesilmesini gerektirebilir.
- GYNELLE kullanan kadınların olası tromboz semptomlarıyla karşılaşmaları halinde doktorlarıyla irtibata geçmeleri gerektiği özellikle vurgulanmalıdır. Trombozdan şüphelenilmesi veya doğrulanması halinde, GYNELLE kullanımı kesilmelidir. Antikoagülan tedavinin (kumarinler) teratojenisitesi nedeniyle uygun kontrasepsiyona başlanmalıdır.

Dolaşım olaylarını etkileyen diğer faktörler

Akne veya orta derecede şiddetli hirsutizme yönelik tedavi olarak GYNELLE 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 antikolları (antikardiyolipin antikolları, lupus antikoagülanı) yer almaktadır.

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

### **Tümörler**

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

Birçok epidemiyolojik alışma 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 GYNELLE'in aynı düzeyde koruyucu etki sağlayıp sağlamadığı net değildir.

### **Meme kanseri**

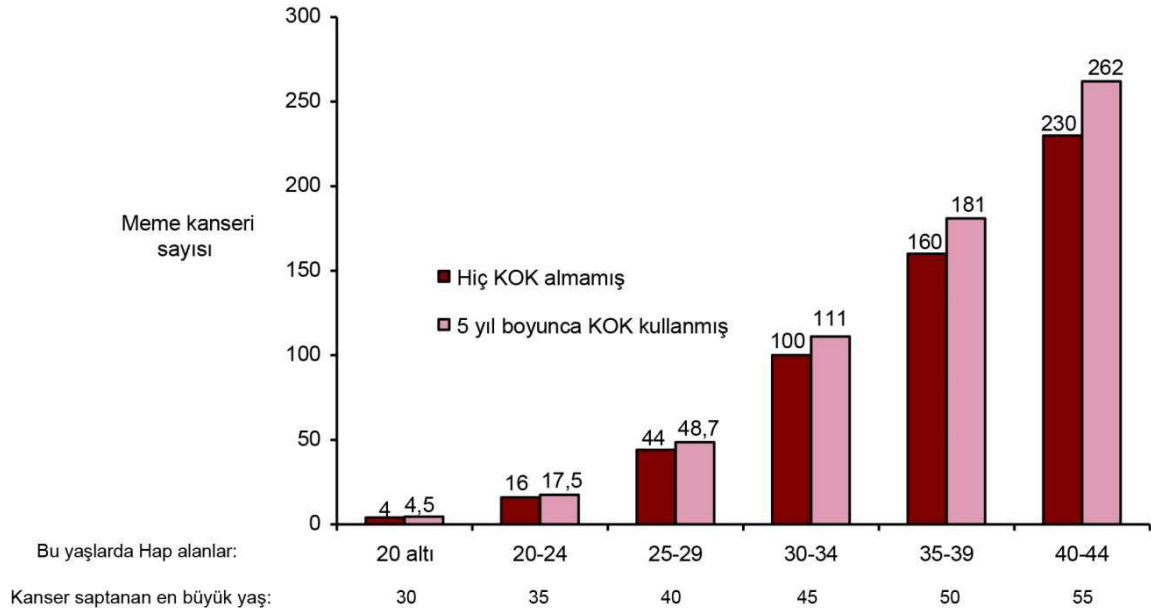
54 epidemiyolojik çalışmanın meta analizleri sonucu, halen KOK kullanan kadınlarda tanı konan meme kanseri rölatif riskinde (RR=1,24) hafif artış olduğunu göstermektedir. Gözlenen artmış risk rneğin, KOK kullananlarda meme kanserinin daha erken tanısına, KOK'ların biyolojik etkilerine veya bu ikisinin 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 endometrium 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 tümörleri GYNELLE'de 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

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

### Bilinen hiperlipidemiler

Hipertrigliseridemi veya ilgili aile öyküsü bulunan kadınlarda KOK ya da GYNELLE 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 GYNELLE 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 GYNELLE gibi östrojen/progesteron kombinasyonları kullanan birçok kadında kan basıncında hafif artış bildirilmiş olmasına karşın, klinik açıdan anlamlı artış nadiren gözlenmektedir. Bununla birlikte, GYNELLE 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. GYNELLE kullanımına devam edilip edilmemesi konusu daha düşük KB düzeylerinde kararlaştırılmalıdır ve alternatif kontrasepsiyon tavsiye edilmelidir.

Gebelikte veya önceki KOK veya GYNELLE kullanımı ile kötüleşen durumlar:

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

- Kolestaz ile ilişkili sarılık ve/veya kaşıntı
- KOK'lar veya GYNELLE safra kesesi taşı oluşumu riskini artırabilir veya mevcut hastalığı kötüleştirebilir.
- Sistemik lupus eritematozus
- Herpes gestationis
- Otoklerozza bağlı işitme kaybı
- Orak hücre hastalığı
- Renal disfonksiyon
- Herediter anjiyoödem
- Tek bir kadında gebelik sırasında veya önceki KOK ya da GYNELLE 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 GYNELLE kullanımına ara verilmesini gerektirebilir.

Diyabet (vasküler tutulum olmayan)

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

KOK'lar veya GYNELLE 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 GYNELLE kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

Kloazma

Zaman zaman, özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda, kloazma ortaya çıkabilmektedir. Kloazma yatkınlığı olan kadınlar GYNELLE 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. Kaplı tabletler doğru olarak alındıysa hamilelik muhtemel değildir. Çekilme kanamasında aksama kaplı tablete ara verilen

dönemde gerçekleşirse, gebelik olasılığı diğer pakete başlanmadan önce ortadan kaldırılmalıdır.

**İntermenstrual 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 GYNELLE kesildikten sonra amenore veya oligomenore (özellikle önceden bu tip sorunları olanlarda) gelişebilir. Kadınlar bu olasılık konusunda bilgilendirilmelidir.

**Laktoz:**

GYNELLE, laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

**Sukroz:**

GYNELLE, sukroz içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-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 GYNELLE 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 klerensinde 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, kaplı tablet alınmayan herhangi bir ara verilmeksizin sonraki kutuya başlanmalıdır. Bu durumda, ikinci kutunun sonuna kadar geri çekilme kanaması beklenmemelidir. Hastada ikinci kutunun bitiminden sonraki kaplı tablet 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.

GYNELLE klerensini artıran maddeler (enzimlerin uyarılmasıyla GYNELLE etkililiğinin azalması), örn.: Fenitoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin, rifampisin ve muhtemelen okskarbazepin, topiramet, felbamet, griseofulvin ve sarı kantaron içeren ürünler.

GYNELLE klerensi üzerine değişken etkilere sahip maddeler; örneğin:

GYNELLE 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 GYNELLE 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 fibrinolitik parametreleri gibi bazı laboratuvar testlerinin bulgularını etkileyebilir. Dolayısıyla, laboratuvar personeli laboratuvar testleri talep edildiğinde oral kontraseptif kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir.

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

**Böbrek yetmezliği:** GYNELLE böbrek yetmezliği olan hastalarda özel olarak araştırılmamıştır. Mevcut veriler, bu hasta popülasyonunun tedavisinde bir değişiklik önermemektedir.

**Karaciğer yetmezliği:** GYNELLE şiddetli karaciğer hastalıkları olan kadınlarda kontrendikedir. Ayrıca Bkz. Bölüm 4.3.

**Pediyatrik popülasyon:** GYNELLE yalnızca menarştan sonra endikedir.

**Geriatrik popülasyon:** Uygulanabilir değildir. GYNELLE menopozdan sonra endike değildir.

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

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

Gebelik kategorisi: X'dir.

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

GYNELLE kontraseptif gibi etki gösterdiğinden, kullanıldığı sürece fertilitiyi engeller.

##### **Gebelik dönemi:**

Gebelik süresince GYNELLE'in kullanımı kontrendikedir. GYNELLE kullanımı sırasında gebelik oluşursa kullanım derhal kesilmelidir.

##### **Laktasyon dönemi:**

GYNELLE kullanımı laktasyon süresince de kontrendikedir. Laktasyon döneminde GYNELLE 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 GYNELLE almamaları söylenmelidir.

##### **Üreme yeteneği / Fertilité:**

Hayvan çalışmaları, 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 GYNELLE verilmesinin erkek fetüsün feminizasyonuna neden olabileceği olasılığı dikkate alınmalıdır. Buradan çıkan sonuç GYNELLE 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

GYNELLE kullanan hastalarda pazarlama sonrası şiddetli depresyon bildirimleri (çok seyrek intihar düşüncesi veya davranışı raporları dahil) yapılmıştır. Bununla birlikte, GYNELLE ile klinik depresyon ilişkisi henüz belirlenmemiştir.

GYNELLE kullanan tüm kadınlarda tromboembolizm riski artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

GYNELLE gibi östrojen/ progesteron kombinasyonları kullanan kadınlarda, Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri kısmında 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 tanı sıklığı GYNELLE 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. GYNELLE gibi östrojen/progesteron kombinasyonları kullanımıyla neden sonuç ilişkisi bilinmemektedir. Daha ayrıntılı bilgi için Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4.

#### Gebelik veya geçmiş KOK veya GYNELLE 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 GYNELLE 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; eposta: 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

GYNELLE androjen reseptörlerini bloke eder. Ayrıca androjen sentezini, hem hipotalamohipofiz-over sistemindeki negatif geri besleme etkisiyle; hem de androjen sentez enzimlerinin inhibisyonuyla azaltır.

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

#### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

##### **Genel özellikler**

##### **Siproteron asetat**

##### Emilim:

Oral uygulanmasını takiben siproteron asetat geniş bir doz aralığında tamamen emilir. GYNELLE'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). GYNELLE ile ilgili rölâtif 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 klerensi 3,6 ml/dak/kg olarak belirlenmiştir. Siproteron asetat hidroksilasyonlar ve konjügasyonlar 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 dispozisyon 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. GYNELLE alımını takiben 1,7 saatte, yaklaşık 80 pg/ml olan doruk ilaç serum düzeylerine erişilir. Plazmadan terminal dispozisyon 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 rölâtif 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 klerens 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. GYNELLE 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 güvenilirlik verileri**

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1.Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Mısır nişastası

Povidon K25

Talk

Magnezyum stearat

Sukroz

Kalsiyum karbonat

Titanyum dioksit (E171)

Povidon K90

Polietilen glikol 6000

Gliserol %85

Demir oksit (E172)

Montan glikol vakası

### **6.2. Geçimsizlikler**

Yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC-Alüminyum blisterde (I ve II iklim kuşağı için) 21 kaplı tablet içeren ambalajda.

### **6.6. 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**

Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Büyükdere Cad. No:193 Levent  
34394 Şişli-İstanbul  
Tel : (0212) 339 39 00  
Faks: (0212) 339 11 99

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

128/41

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 08.07.2009

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

26.06.2018