

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

ELLEACNELLE 2000 mcg/35 mcg kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Siproteron asetat.....2 mg
Etinilestradiol0,035 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (buzağı kaynaklı).....31,115 mg
Sukroz.....19,637 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kaplı tablet
Beyaz renkte, bikonveks, yuvarlak 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:

ELLEACNELLE ovülasyonu inhibe eder ve böylece gebeliği önler. ELLEACNELLE 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 tablet (menstruasyonun ilk günü 1. gün olarak sayılır) alınır.

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

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

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

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

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

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

İlave kontrasepsiyonun gerekli olduğu özel durumlar:

Yanlış uygulama: Tablet alımı unutulduğunda, alımı geciken tablet hemen alınmalıdır. Tablet 12 saatlik doğru süre içerisinde alınabilirse, tabletin kontraseptif koruyucu özelliği değişmez. Ancak daha uzun süreli gecikmelerde, ek kontrasepsiyon gerekir. Bu durumda yalnızca en yakın zamanlı gecikmiş tablet alınmalı, daha önce unutilan tablet/tabletler atılmalı ve sonraki 7 gün boyunca tablet alımına devam ederken, ek olarak hormonal olmayan kontrasepsiyon metodu (ritim veya sıcaklık metodu dışındaki) uygulanmalıdır. Ek olarak, paket içerisindeki son 7 günlük tablet/tabletlerin alımı unutulursa, sonraki pakete geçmeden önceki ara verilmemelidir. Bu durumda çekilme kanamasının yeni paket bitene kadar olması

beklenmez. Tabletlerin alındığı günlerde bazı ara kanamalar oluşabilir fakat bu klinik olarak önemli değildir. Hastada, ikinci paket bitimini takiben, 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 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 tabletler biter ise, bir sonraki pakete ara verilmeden başlanmalıdır. Bu durumda çekilme kanamasının ikinci paket bitimine kadar olması beklenmez. Hastada, ikinci paket bitimini takiben, 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: ELLEACNELLE böbrek yetmezliği olan hastalarda özel olarak araştırılmamıştır. Mevcut veriler bu hasta popülasyonu için tedavide bir değişiklik yapılmasını göstermemektedir.

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

Pediyatrik popülasyon: ELLEACNELLE yalnızca menarştan sonra endikedir.

Geriatrik popülasyon: Uygulanabilir değildir. ELLEACNELLE 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.

- Etkin ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- 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
- Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir veya dasabuvir ve bunların kombinasyonlarını içeren doğrudan etkili antiviral (DEA) tıbbi ürünlerin kullanımı (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5)
- Karaciğer tümörü varlığı veya öyküsü (iyi veya kötü huylu)
- Devam eden meme kanseri veya meme kanseri öyküsü
- Menenjiyom veya menenjiyom öyküsü
- Tanı konulmamış vajinal kanamanın altında yatan şüpheli nedenler araştırılmalıdır.
- Bilinen gebelik varlığı veya gebelik şüphesi (bkz. Bölüm 4.6)
- Laktasyon (bkz. bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon)

ELLEACNELLE 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.

Uyarılar

ELLEACNELLE, 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 ELLEACNELLE 'in HIV enfeksiyonlarına (AIDS) ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruma sağlamadığı söylenmelidir.

Sıkı tıbbi gözetim gerektiren durumlar

Aşağıdaki durum/risk faktörlerinin mevcut olması halinde, hastaya özgü olası risklere karşın ELLEACNELLE kullanımına ilişkin yarar tartışılmalı ve ELLEACNELLE 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 ELLEACNELLE 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 ELLEACNELLE 'in derhal kesilmesini gerektiren nedenler)
- Porfiriya
- Klinik depresyon
- Obezite
- Migren
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Kloazma

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

Depresif duygudurumu ve depresyon hormonal kontraseptif kullanımıyla sık görülen yan etkilerdir (bkz. 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.

ELLEACNELLE'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 major operasyonlardan en az 4 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 başlangıcı
8. Şiddetli üst-abdominal ağrı veya karaciğerde büyüme
9. Hormonal kontraseptif kullanımı veya gebelik sırasında bozulduğu bilinen koşullarda belirgin kötüleşme (bkz. Bölüm 4.4 'Diğer Durumlar' başlığı altındaki 'Gebelik veya önceki KOK veya ELLEACNELLE kullanımı sırasında kötüleşen durumlar')
10. Gebelik hemen kesilmesini gerektiren nedenlerden biridir (bkz. bölüm 4.6).

Dolaşım bozuklukları

- ELLEACNELLE kullanımı, venöz tromboembolizm (VTE) riskini bu ilacın kullanılmaması durumuna kıyasla arttırmaktadır. Artan VTE riskinin en yüksek olduğu dönem, ELLEACNELLE kullanımına başladıktan sonraki bir yıllık dönem veya doğum kontrol hapına en az bir ay ara verildikten sonra tedaviye yeniden başlanan veya tedavinin değiştirildiği dönemdir. Venöz tromboembolizm olgularının % 1-2'si ölümcül olabilmektedir.

- Epidemiyolojik çalışmalar, VTE insidansının ELLEACNELLE kullanan kişilerde levonorgestrel içeren kombine oral kontraseptif (KOK) kullanan kişilerden 1,5 ila 2 kat yüksek olduğunu ve desogestrel/gestoden/drospirenon içeren KOK'lara ilişkin riske benzer olabileceğini göstermiştir.
- ELLEACNELLE 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 yayılmamasına 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 nöbetle 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 ELLEACNELLE kullanmak isteyen kadınlara kesinlikle sigara içmemeleri önerilmelidir;
 - Pozitif aile öyküsü (kardeş veya ebeveynde nispeten genç yaşta venöz tromboembolizm gelişmesi). Kalıtsal yatkınlıktan şüphelenilmesi halinde, herhangi bir hormonal kontraseptif kullanımıyla ilgili karar vermeden önce, kadının bir uzmana sevk edilmesi gerekmektedir;
 - Uzun süreli hareketsizlik, majör ameliyat, herhangi bir bacak ameliyatı veya majör travma. Bu durumlarda ilaç kullanımının bırakılması (elektif ameliyat durumunda en az dört hafta önceden) ve hareketin tamamen kazanılmasından sonraki iki haftaya kadar tekrar başlanılmaması önerilebilir. ELLEACNELLE kullanımının kesilmemiş olduğu durumlarda antitrombotik tedavi düşünülmelidir.
 - Obezite (vücut kitle indeksinin 30 kg/m²'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 yaşın ilerlemesiyle daha da artmaktadır). 35 yaş üzerinde olup ELLEACNELLE kullanmak isteyen kadınlara kesinlikle sigara içmemeleri önerilmelidir;
 - Dislipoproteinemi;
 - Obezite (vücut kitle indeksinin 30 kg/m²'den fazla olması);
 - Hipertansiyon;
 - Migren;
 - Valvüler kalp hastalığı;
 - Atriyal fibrilasyon;

- Pozitif aile öyküsü (kardeş veya ebeveynde nispeten genç yaşta arteriyel tromboz gelişmesi). Kalıtsal yatkınlıktan şüphelenilmesi halinde, herhangi bir hormonal kontraseptif kullanımıyla ilgili karar vermeden önce, kadının 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 (Gebelik ve Emzirme ile ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.6).
- ELLEACNELLE kullanımı sırasında migrenin sıklık veya şiddetinde bir artış olması (serebrovasküler olaya ilişkin ön belirti olabilir) ELLEACNELLE kullanımının derhal kesilmesini gerektirebilir.
- ELLEACNELLE kullanan kadınların olası tromboz semptomları ile karşılaşmaları halinde doktorlarıyla irtibata geçmeleri gerektiği özellikle vurgulanmalıdır. Trombozdan şüphelenilmesi veya doğrulanması halinde, ELLEACNELLE kullanımı kesilmelidir. Antikoagülan tedavinin (kumarinler) teratojenitesi nedeniyle uygun kontrasepsiyona başlanmalıdır.

Dolaşım olaylarını etkileyen diğer faktörler

Akne veya orta derecede şiddetli hirsutizme yönelik tedavi olarak ELLEACNELLE 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 ELLEACNELLE kullanımı ile ilişkili riskten daha yüksek olduğunu hesaba katmalıdır.

Tümörler

Diğer birçok steroidlerde olduğu gibi, ELLEACNELLE'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 ELLEACNELLE'in aynı düzeyde koruyucu etki sağlayıp sağlamadığı net değildir.

Meme kanseri

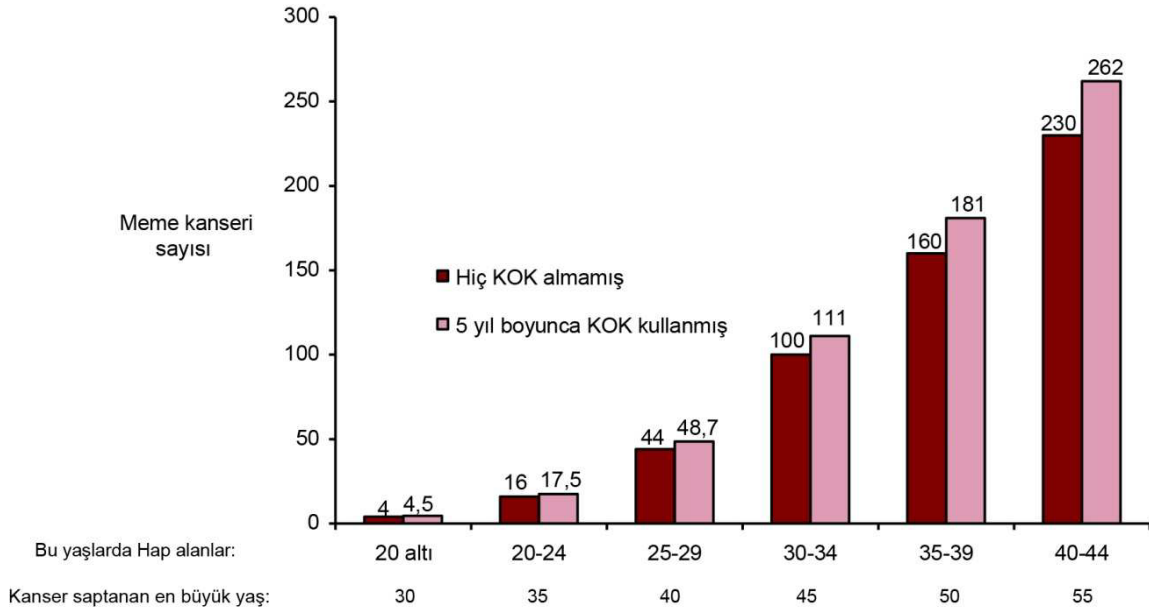
54 epidemiyolojik çalışmanın meta analizleri sonucu, halen KOK kullanan kadınlarda tanı konan meme kanseri relatif riskinde (RR=1,24) hafif artış olduğunu göstermektedir. Gözlenen artmış risk örneğin, KOK kullananlarda meme kanserinin daha erken tanısına, KOK'ların biyolojik etkilerine veya bu ikisinin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

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 10 yıl kullanım aşırı risk oluşturmadığı gibi risk aşımı da KOK kullanmayı bıraktıktan sonra 10 yıl içinde kaybolur.

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

Hormonal maddelerin (ELLEACNELLE'in içeriğinde bulunanlar gibi) kullanımından sonra, izole durumlarda hayati tehlike oluşturan ve intraabdominal kanamaya neden olan karaciğer tümörleri (seyrek olarak benign ve daha seyrek olarak malign) gözlenmiştir. Üst abdomende şiddetli şikayetler, karaciğer büyümesi veya intraabdominal kanama belirtileri meydana gelirse, ayırıcı tanı karaciğer tümörünü de içermelidir.

Menenjiyom

Özellikle 25 mg ve üzeri yüksek dozlarda ve uzun süreli siproteron asetat kullanımı ile ilişkili olarak menenjiyomların (tekli ve birden fazla) ortaya çıktığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bir hastaya menenjiyom teşhisi konulursa, ihtiyati tedbir olarak ELLEACNELLE dahil olmak üzere siproteron içeren tüm tedaviler durdurulmalıdır.

Diğer durumlar

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

Bilinen hiperlipidemiler

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

Gebelikle veya önceki KOK veya ELLEACNELLE kullanımı ile kötüleşen durumlar:

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

- Kolestaz ile ilişkili sarılık ve/veya kaşıntı
- KOK'lar veya ELLEACNELLE safra kesesi taşı oluşumu riskini artırabilir veya mevcut hastalığı kötüleştirebilir.
- Sistemik lupus eritematozus
- Herpes gestationis
- Otoklerozla bağlı işitme kaybı
- Orak hücre anemisi
- Renal disfonksiyon
- Herediter anjiyoödem
- Epilepsi
- Gebelik sırasında veya önceki KOK ya da ELLEACNELLE kullanımı sırasında kadının kötüleşme yaşadığı herhangi bir diğer durum

Karaciğer fonksiyonu bozuklukları

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

Diyabet (vasküler tutulum olmayan)

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

'KOK'lar veya ELLEACNELLE 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 ELLEACNELLE kullanımı sırasında dikkatle izlenmelidir.

Kloazma

Zaman zaman, özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda, kloazma ortaya çıkabilmektedir. Kloazma yatkınlığı olan kadınlar ELLEACNELLE 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. Tabletler doğru olarak alındıysa gebelik muhtemel değildir. Çekilme kanamasında aksama tablete 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 ELLEACNELLE kesildikten sonra amenore veya oligomenore (özellikle önceden bu tip sorunları olanlarda) gelişebilir. Kadınlar bu olasılık konusunda bilgilendirilmelidir.

ALT yükselmeleri

Hepatit C virüsü enfeksiyonları (HCV) için tedavi gören hastalarda, ribavirinli veya ribavirinsiz, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir içeren tıbbi ürünlerle yapılan klinik çalışmalar sırasında, normalin üst sınırının (ULN) 5 katından fazla transaminaz (ALT) yükselmeleri, kombine hormonal kontraseptifler (KHK'lar) gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda önemli ölçüde daha sık meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.5).

ELLEACNELLE, 31,115 mg laktoz (buzağı kaynaklı) içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Her bir tablet 19,637 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 ürünlerle 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 ELLEACNELLE 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 (özellikle sitokrom P450 3A4) etkileşim gelişebilir, bu etkileşimler cinsiyet hormonu klirensinde artışa neden olabilir, bu durum da kanama ve/veya kontraseptif başarısızlıkla sonuçlanabilir.

Birkaç günlük tedavinin ardından enzim indüksiyonu gözlemlenebilir. En fazla enzim indüksiyonu genellikle birkaç hafta içinde görülür. Enzim indüksiyonu, ilaç tedavisinin kesilmesinin ardından 4 hafta kadar sürebilir.

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, tablet alınmayan herhangi bir ara verilmeksizin sonraki kutuya başlanmalıdır. Bu durumda, ikinci kutunun sonuna kadar geri çekilme kanaması beklenmemelidir. Hastada ikinci kutunun bitiminden sonraki 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.

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

ELLEACNELLE klirensi üzerine değişken etkilere sahip maddeler; örneğin: ELLEACNELLE 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.

ELLEACNELLE klerensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri): Azol antifungaller (örn. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidler (örn. klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu gibi güçlü ve orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri östrojenin veya progestinin veya her ikisinin plazma konsantrasyonunu artırabilir.

60 - 120 mg/gün dozlarında etorikoksibin, 0,035 mg etinilestradiol içeren kombine bir hormonal kontraseptif ile eşzamanlı olarak alındığında etinilestradiol plazma konsantrasyonlarını sırasıyla 1,4 - 1,6 kat arttırdığı görülmüştür.

Diğer ilaçlar üzerine etkiler

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

In vitro etinilestradiol hem CYP2C19, CYP1A1 ve CYP1A2'nin geri döndürülebilir inhibitörü, hem de CYP3A4/5, CYP2C8, ve CYP2J2'nin mekanizma temelli inhibitörüdür. Klinik çalışmalarda etinilestradiol içeren bir hormonal kontraseptifin uygulanması, CYP3A4 substratlarının (ör. midazolam) plazma konsantrasyonlarında herhangi bir artışa yol açmaz ya da sadece zayıf bir artışa yol açarken, CYP1A2 substratlarının plazma konsantrasyonları hafif (ör. teofilin) veya orta düzeyde (ör. melatonin ve tizanidin) artabilmektedir.

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

Farmakodinamik etkileşimler

Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir veya dasabuvir ve bunların ribavirinle veya ribavirinsiz kombinasyonlarını içeren doğrudan etkili antiviral (DEA) tıbbi ürünlerin etinilestradiol içeren tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmasının, ALT seviyelerinde sağlıklı kadın deneklerdeki ve HCV ile enfekte kadınlardaki normal değerlerin üst sınırının 20 katından daha yüksek artışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Bu nedenle, ELLEACNELLE kullanıcıları, bu kombinasyona sahip ilaç rejimiyle tedaviye başlamadan

önce alternatif bir kontrasepsiyon yöntemine (örneğin, sadece progestajenle kontrasepsiyon veya hormonal olmayan yöntemler) geçmelidir. ELLEACNELLE, bu kombinasyona sahip ilaç rejimi ile tedaviyi tamamladıktan 2 hafta sonra yeniden başlatılabilir.

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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon: ELLEACNELLE yalnızca menarştan sonra endikedir. Pediyatrik popülasyonda yapılmış etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ELLEACNELLE kontraseptif gibi etki gösterdiğinden, kullanıldığı sürece fertilitiyi engeller.

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

ELLEACNELLE kullanımı laktasyon süresince de kontrendikedir. Laktasyon döneminde ELLEACNELLE 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 süten kesene kadar ELLEACNELLE almamaları söylenmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

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, gebeliğinin 45. gününden sonra kadınlara ELLEACNELLE verilmesinin erkek fetüsün feminizasyonuna neden olabileceği olasılığı dikkate alınmalıdır. Buradan çıkan sonuç ELLEACNELLE 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

ELLEACNELLE ile en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar mide bulantısı, abdominal ağrı, kilo artışı, baş ağrısı, depresif ruh hali, duygu durum bozukluğu, meme ağrısı, meme hassasiyetidir. Kullanıcıların $\geq$ %1'inde meydana gelir.

Ciddi advers reaksiyon tromboembolizmdir.

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 reaksiyonu
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
Kan basıncında artış*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı
Yaygın olmayan: Kusma, ishal
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*

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*

Araştırmalar

Yaygın: Kiloda artış

Seyrek: Kiloda azalma

* Pazarlama sonrası bildirilen advers olaylar

ELLEACNELLE kullanan tüm kadınlarda tromboembolizm riski artmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

ELLEACNELLE kullanan hastalarda pazarlama sonrası şiddetli depresyon bildirimleri (çok seyrek intihar düşüncesi veya davranışı raporları dahil) yapılmıştır. Bununla birlikte, klinik depresyon ve ELLEACNELLE arasında nedensel bir ilişki kurulmamıştır.

KHK kullanan kadınlarda miyokard enfarktüsü, inme, geçici iskemik atak, venöz tromboz ve pulmoner embolizm gibi arteriyel ve venöz trombotik ve tromboembolik olaylarda artmış bir risk gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

KHK kullanan kadınlarda aşağıdaki ciddi advers olaylar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4):

- Venöz tromboembolik bozukluklar
- Arteriyel tromboembolik bozukluklar
- Hipertansiyon
- Karaciğer tümörleri
- KOK kullanımı ile ilişkinin kesin olmadığı durumların oluşması veya bozulması: Crohn hastalığı, ülseratif kolit, epilepsi, rahim miyomu, porfiri, sistemik lupus eritematosus, herpes gestasyon, Sydenham koresi, hemolitik üremik sendrom, kolestaza bağlı sarılık
- Kloazma
- Karaciğer fonksiyonunun akut veya kronik bozuklukları, karaciğer fonksiyonunun belirteçleri normale dönene kadar KOK kullanımının kesilmesini gerektirebilir.
- Kalıtsal anjiyoödem olan kadınlarda, eksojen östrojenler anjiyoödem semptomlarını uyarabilir ya da şiddetlendirebilir.

Meme kanseri tanısının sıklığı KOK kullananlar arasında hafifçe artmıştır. 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri seyrek olduğundan, meme kanserinin total riski ile ilgili ek sayı düşüktür. KOK kullanımının nedensellik ilişkisi bilinmemektedir. Daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4.

Etkileşimler

Diğer ilaçlarla (enzim indükleyici ilaçlar) oral kontraseptiflerin etkileşimi ara kanamalar ve/veya kontrasepsiyon başarısızlığı ile sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.5).

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. Çekilme kanaması, ilacı yanlışlıkla almaları halinde kız çocuklarında menarştan önce bile görülebilir. Spesifik bir antidotu yoktur ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Seks hormonları ve genital sistem modülatörleri, antiandrojenler ve östrojenler

ATC kodu: G03HB01

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

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

Menenjiyom

Bir Fransız epidemiyolojik kohort çalışmasından elde edilen sonuçlara dayanarak, siproteron asetat ve menenjiyom arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Bu çalışma, Fransız Sağlık Sigortasından (CNAM) alınan verilere dayanmaktadır ve 50-100 mg siproteron tablet kullanan 253.777 kadından oluşan bir popülasyonu içermektedir. Cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilen menenjiyom insidansı, yüksek doz siproteron asetata (kümülatif doz ≥ 3 g) maruz kalan kadınlar ile siproteron asetata hafifçe (kümülatif doz < 3 g) maruz kalan kadınlar arasında karşılaştırılmıştır. Kümülatif bir doz-yanıt ilişkisi gösterilmiştir.

Kümülatif siproteron asetat dozu	İnsidans oranı (hasta yılı olarak)	HR _{ayarılanmış} (%95 GA) ^a
Hafif maruziyet (<3 g)	4,5/100.000	Kaynak:
≥ 3 g maruziyet	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 ila 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 ila 60g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
60 g'dan fazla	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

^a Zamana bağlı değişken olarak yaş ve dahil olma aşamasındaki östrojen düzeyine göre ayarlanmıştır. Örneğin 12 g kümülatif doz, her ay 20 gün olacak şekilde 50 mg/gün dozunda bir yıllık tedaviye karşılık gelebilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Siproteron asetat

Emilim:

Oral uygulanmasını takiben siproteron asetat, geniş doz aralığında, hızla ve tamamen emilir. ELLEACNELLE alımını takiben 1,6 saat sonra 15 ng siproteron asetat/ml'lik doruk serum konsantrasyonuna ulaşır. Siproteron asetatın mutlak biyoyararlanımı neredeyse tamdır

(yaklaşık % 88). ELLEACNELLE 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 hidroksilasyonlar ve konjugasyonlar da dahil olduğu çeşitli yollarla metabolize olur. İnsan plazmasındaki ana metabolit 15 β -hidroksi türevidir.

Eliminasyon:

Siproteron asetat serum değerleri, 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. Etinilestradiol-siproteron asetat kombinasyonu alımını takiben 1,7 saatte, yaklaşık 80 pg/ml olan doruk ilaç serum düzeylerine erişilir. Plazmadan terminal dispozisyon fazının yarılanma ömrüne ve günlük alım miktarları 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. Etinilestradiol-siproteron asetat kombinasyonu ile tedavi 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 (buzağı kaynaklı)

Mısır nişastası

Povidon K25

Magnezyum stearat

Talk

Sukroz

Kalsiyum karbonat

Makrogol 6000

Titanyum dioksit (E171)

Povidon K 90

Gliserol % 85

Montan glikolik mum

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Herhangi bir özel saklama talimatı yoktur. Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

ELLEACNELLE, 21 tablet içeren blisterlerde (alüminyum folyo/PVC) ambalajlanır.

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 Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad.
No:172 34755 Ataşehir-İSTANBUL
Telefon: 0216 428 40 29
Faks: 0216 428 40 86

8. RUHSAT NUMARASI

131/43

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.05.2011

Ruhsat yenileme tarihi: 10.03.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ