

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GINERA® Draje

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: Her draje etkin madde olarak 0.075 mg gestoden ve 0.030 mg etinilestradiol içerir.

Yardımcı maddeler: Her draje 37.430 mg laktoz ve 19.660 mg sukroz içerir.
Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Draje

Beyaz draje

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Oral kontrasepsiyon (doğum kontrolü)

GINERA reçete etme kararı, venöz tromboembolizmi (VTE) olan kadınlar başta olmak üzere, her kadının mevcut risk faktörleri ve GINERA ile ortaya çıkan VTE riskinin diğer kombine hormonal kontraseptifler (KHK) ile karşılaştırması (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) dikkate alınarak verilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Kombine oral kontraseptifler (KOK), doğru şekilde kullanıldıklarında yılda yaklaşık % 1 başarısızlık oranına sahiptir. İlaç unutulduğunda ya da yanlış kullanıldığında başarısızlık oranı artabilir.

Drajeler, paketin üstünde gösterildiği yönde, her gün yaklaşık aynı zamanda bir miktar suyla alınmalıdır. Birbirini izleyen 21 gün boyunca her gün bir draje alınır. Her bir sonraki pakete 7 günlük, sıklıkla çekilme kanamasının izlendiği, draje alınmayan dönemi takiben geçilir. Bu kanama genellikle son drajenin alınmasını takiben 2.-3. gün başlar ve bir sonraki pakete başladığında kesilmemiş olabilir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

GINERA'ya başlangıç

Bir önceki ay hormonal kontraseptif kullanımı yoksa: Draje alımına kadının normal siklusunun ilk günü (kanamasının ilk günü) başlanmalıdır. Drajelere 2. ile 5. günler arasında başlanması da kabul edilebilir, ancak bu durumda ilk siklus için draje alınmaya başlanmasından itibaren 7 gün boyunca ilave olarak bir bariyer kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

Bir KHK'dan geçiş (KOK, vajinal halka, transdermal flaster): Tercihen önceki KOK'un son aktif drajesini (hormon içeren son draje) izleyen gün GINERA alımına başlanmalıdır. En geç ise drajesiz dönemi ya da hormon içermeyen draje döneminin ertesi gününde başlanabilir. Vajinal halka ya da transdermal flaster kullanılması durumunda, kullanıcı döngü paketindeki son halkanın ya da flasterin çıkarıldığı gün ya da en geç bir sonraki uygulamanın yapılması gereken gün GINERA'ya başlamalıdır.

Yalnız progesteron içeren bir yöntemden (minipil, enjeksiyon, implant) ya da progesteron salımlı rahim içi sistemden (RİS) geçiş: Minipilden herhangi bir günde, (implant veya RİS'in çıkarıldığı gün, enjeksiyonda ise bir sonraki enjeksiyonun yapılması gereken gün) geçiş yapılabilir. Ancak tüm bu koşullarda draje alımının ilk 7 günü ek bir bariyer yöntemi kullanılması önerilir.

İlk trimester düşüğünü takiben: Hemen başlanabilir. Ek kontraseptif önlemler alınmasına ihtiyaç duyulmaz.

Doğumu veya ikinci trimester düşüğünü takiben: Emziren kadınlar için bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon.

Emzirmeyen kadınların 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 gerçekleştiyse, KOK kullanımı başlamadan önce gebelik ekarte edilmeli veya ilk menstruel kanama beklenmelidir.

Draje alımı unutulduğunda: Eğer kullanıcı drajesini almakta, 12 saatten daha az geç kalmışsa kontraseptif koruyuculuk azalmaz. Hatırlanır hatırlanmaz draje alınmalı ve sonraki drajeler de her zamanki gibi alınmaya devam edilmelidir.

Eğer 12 saatten daha fazla gecikme olmuşsa kontraseptif koruyuculuk azalmış olabilir. Bu durumda 2 temel kural uygulanır:

1. Draje alımına hiçbir zaman 7 günden fazla ara verilmez.
2. Hipotalamus-hipofiz-over aksının uygun şekilde baskılanması için 7 gün boyunca aralık vermeden draje alınması gereklidir.

Buna bağlı olarak günlük uygulamada Şu neriler verilebilir:

1. Hafta: Aynı zamanda iki draje almak anlamına gelse de, kullanıcı unuttuğu drajeyi hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan drajelerini normal zamanında kullanmaya devam edebilir. Takip eden 7 gün boyunca kondom gibi ek bir bariyer yöntemi kullanılmalıdır. Draje alımının unutulduğu günden önceki 7 gün içinde cinsel birleŐme olmuşsa gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır. Ne kadar çok draje unutulursa ve bu drajelerin unutulduğu gün drajesiz döneme ne kadar yakınsa gebelik riski o kadar yüksektir.

2. Hafta: Aynı zamanda iki draje almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu drajeyi hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan drajelerini normal zamanında kullanmaya devam edebilir. Eğer ilk unutilan drajeye kadar 7 gün boyunca drajeler doğru olarak alınmıŐsa ek korunma yöntemi kullanmaya gerek yoktur. Aksi takdirde ya da kadın birden fazla draje unutmıŐsa sonraki 7 gün boyunca ek önlemler alınmalıdır.

3. Hafta: Drajesiz dönemin yaklaŐıyor olması nedeni ile güvenilirlikte azalma riski yüksektir. Yine de, draje alımında ayarlamalar yapılarak kontraseptif korumada azalma nlenebilir. Eğer unutilan drajeden önceki 7 gün boyunca drajeler doğru olarak alındıysa, aşağıdaki iki seçenekten birinin uygulamasıyla ek bir kontraseptif yönteme gerek kalmaz. Aksi takdirde bu seçeneklerden ilki seçilip, ayrıca 7 gün boyunca ek önlemler almak gerekir.

1. Aynı zamanda iki draje almak anlamına gelse de kullanıcı son unuttuğu drajeyi hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan drajelerini normal zamanda kullanmaya devam edebilir. Bir sonraki kutuya 7 gün ara vermeden mevcut kutu biter bitmez başlanmalıdır. Kullanıcıda ikinci kutunun sonuna kadar bir çekilme kanaması beklenmez. Ancak draje alındığı günlerde lekelenme veya kırılma kanaması görülebilir.

2. Kullanmakta olduğu kutuyu bırakması önerilebilir. 7 günlük (drajeyi unuttuğu günler dahil) aradan sonra yeni kutuya baŐlanır.

Draje almayı unutan kullanıcıda ilk drajesiz dönemde beklenen çekilme kanaması görülmezse gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır.

Mide-bağırsak bozuklukları durumunda:

Şiddetli mide-bağırsak bozukluklarının olması durumunda emilim tam olmayabilir ve ek kontraseptif önlemler alınmalıdır.

Eğer draje alımını takiben 3-4 saat içinde kusma olursa unutilan drajeler için verilen öneriler (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama Şekli - draje alımı unutulduğunda) geçerlidir. Eğer kadın normal draje alma programını deęiŐtirmek istemezse, gereken ekstra drajeleri başka bir kutudan almalıdır.

Menstruasyonun ne alınması veya ertelenmesi:

Menstruasyonu ertelemek için kullanıcı draje alınmayan dönem olmadan başka bir GINERA paketi ile devam etmelidir. Uzatma, eğer istenirse ikinci paketin sonuna kadar yapılabilir. Uzatma sırasında kullanıcı kırılma kanaması ya da lekelenme yaşayabilir. Daha sonra 7 günlük draje alınmayan dönemin ardından düzenli GINERA alımına devam edilir.

Kullanıcının adet dönemini haftanın başka bir gününe kaydırmak için draje alınmayan dönemini istediği gün kadar kısaltması önerilir. Aralık ne kadar kısa olursa, kadının çekilme kanaması olmama ve ikinci paket sırasında kırılma kanaması ve lekelenme yaşama riski o kadar yüksektir (adet geciktirirken olduğu gibi).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Böbrek yetmezliği: GINERA böbrek yetmezliği olan hastalarda özel olarak araştırılmamıştır. Mevcut veriler bu hasta popülasyonun tedavisinde bir değişiklik yapılmasını ileri sürmemektedir.

Pediyatrik popülasyon: GINERA yalnızca menarştan sonra endikedir.

Geriyatrik popülasyon: Geçerli değildir. GINERA menopozdan sonra endike değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

KOK'lar aşağıda belirtilen durumlarda kullanılmamalıdır. KOK kullanırken aşağıdaki durumlardan herhangi birinin ilk kez görülmesi halinde kullanım derhal durdurulmalıdır.

- VTE varlığı veya riski
 - Venöz tromboembolizm – mevcut VTE (antikoagülanlar üzerinde) veya öyküsü (örn. derin ven trombozu [DVT] veya pulmoner embolizm [PE])
 - APC direnci (Faktör V Leiden dahil), antitrombin III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği gibi VTE için bilinen kalıtsal veya kazanılmış yatkınlık
 - Uzun süreli hareketsizliğe neden olan majör cerrahi müdahale (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
 - Çoklu risk faktörlerinin varlığından kaynaklanan yüksek VTE riski (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Arteriyel tromboembolizm (ATE) varlığı veya riski
 - Arteriyel tromboembolizmi – mevcut ATE, ATE öyküsü (örn. miyokard infarktüsü) veya prodromal durum (örn. anjina pektoris)
 - Serebrovasküler hastalık – mevcut inme, inme veya prodromal durum öyküsü (örn. geçici iskemik atak, TIA)
 - Hiperhomosisteinemi ve antifosfolipid antikorlar (antikardiyolipin antikorlar, lupus antikoagülanı) gibi ATE için bilinen kalıtsal veya kazanılmış yatkınlık

- Fokal nörolojik semptomlu migren öyküsü.
- Çoklu risk faktörlerinden kaynaklanan yüksek ATE riski (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) veya aşağıdaki gibi bir ciddi risk faktörü varlığı:
 - vasküler semptomlu diabetes mellitus
 - şiddetli hipertansiyon
 - şiddetli dislipoproteinaemi
- Ağır karaciğer hastalığı varlığı (karaciğer fonksiyon değerleri normale dönmedikçe)
- Karaciğer tümörü varlığı ya da öyküsü (iyi veya kötü huylu)
- Eğer seks steroidlerinden etkileniyorsa genital organların veya memenin bilinen ya da şüpheli malign hastalıkları
- Tanı konulmamış vajinal kanama
- Bilinen gebelik varlığı ya da gebelik şüphesi
- Etkin ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Aşağıda belirtilen durum veya risk faktörlerinden herhangi biri varsa, GINERA'in uygun olup olmadığı kadın ile tartışılmalıdır.

Bu durumlardan veya risk faktörlerinden herhangi birinin şiddetlenmesi veya ilk defa ortaya çıkması halinde, kadının GINERA kullanımının sonlandırılmasının gerekli olup olmadığının belirlenmesi için doktoru ile iletişime geçmesi tavsiye edilmelidir.

Dolaşım bozuklukları

VTE riski

KHK kullanan kadınlarda VTE riski kullanmayanlara göre artar. **Levonorgestrel, norgestimat veya noretisteron içeren ürünler en düşük VTE riski ile ilişkilendirilmiştir. GINERA gibi diğer ürünlerde ise bu riskin iki katına kadar çıkabilir. En düşük VTE riskine sahip olduğu bilinenlerden farklı bir ürünün kullanılması kararı, ancak kadının GINERA ile ilişkili VTE riskini, mevcut risk faktörlerinin bu riski nasıl etkilediğini ve VTE riskinin kullanımının ilk yılında en yüksek olduğunu anladığından emin olduktan sonra alınmalıdır. Ayrıca KHK kullanımına 4 hafta veya daha uzun süre ara verildikten sonra tekrar başladığında riskin arttığını gösteren bazı kanıtlar vardır.**

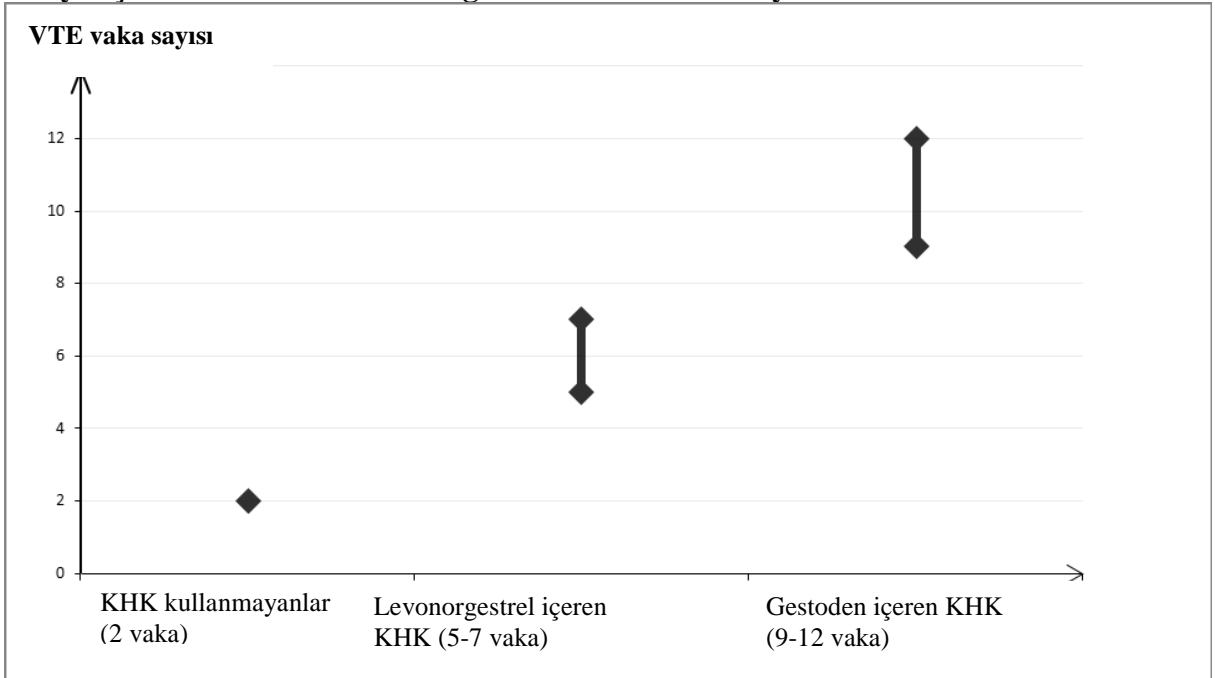
KHK kullanmayan ve gebe olmayan kadınlarda, 10.000 kişiden yaklaşık 2'si bir yıllık süre içinde VTE geliştirir. Bununla birlikte, herhangi bir kadında altta yatan risk faktörlerine bağlı olarak söz konusu risk çok daha yüksek olabilir (aşağı bakınız).

Gestoden içeren KHK kullanan 10.000 kadından 9 ila 12'sinin bir yıl içinde VTE geliştireceği tahmin edilmektedir; bu oran levonorgestrel içeren KHK kullanan kadınlarda 6 civarındadır.

Düşük dozlu KHK'ler ile bir yıldaki VTE sayısı gebelikte veya postpartum dönemde kadınlarda beklenen sayıdan düşüktür.

VTE, bu vakaların %1-2'sinde ölümcül olabilir.

Bir yıl içinde her 10.000 kadında görülen VTE vakası sayısı



Son derece nadir olarak, KHK kullanıcılarında diğer kan damarlarında (örn. hepatik, mesenter, böbrek veya retinal toplardamarlar ve atardamarlar) tromboz meydana geldiği rapor edilmiştir.

VTE risk faktörleri

Venöz tromboembolik komplikasyon riski KHK kullanıcılarında özellikle çoklu risk faktörleri olduğunda, ilave risk faktörleri olan kadınlarda ciddi ölçüde artabilir (bkz. Tablo: VTE Risk faktörleri).

Yüksek venöz tromboz riski oluşturan çoklu risk faktörleri mevcut olan kadında GINERA kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Bir kadın birden fazla risk faktörüne sahipse risk artışı tüm faktörlerin ayrı ayrı toplamından fazla olabilir ve bu durumda toplam VTE riski dikkate alınmalıdır. Fayda ve risk dengesinin negatif olduğu düşünülüyorsa KHK reçete edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Tablo: VTE Risk faktörleri

Risk faktörü:	Açıklama
Obezite (vücut kitle indeksi 30 kg/m ² 'nin üstünde)	Vücut kitle indeksi yükseldiğinde risk ciddi ölçüde artar. Diğer risk faktörleri mevcutsa özellikle dikkate alınmalıdır.
Uzun süreli hareketsizlik, majör cerrahi müdahale, bacaklara ve pelvise cerrahi müdahale, nörocerrahi, veya majör travma Not: 4 saatten fazla hava yolu seyahati dahil geçici hareketsizlik de özellikle diğer risk faktörleri olan kadınlarda VTE için bir risk faktörü olabilir.	Bu durumlarda ilacı kesmek (cerrahi müdahale durumunda en az 4 hafta) ve tamamen iyileştikten iki hafta sonrasına kadar devam etmemek önerilir. İstenmeyen gebeliği önlemek için başka bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. Önceden GINERA kesilmemişse, antitrombotik tedavi düşünülmelidir.
Pozitif aile geçmişi (Hiçbir ebeveyn ya da kardeşte erken yaşlarda (örn. 50 yaşından genç) VTE görülmemişse.)	Kalıtsal bir eğilimden şüpheleniliyorsa, KHK kullanımından önce mutlaka bir uzmandan tavsiye alınmalıdır.
VTE ile ilişkili diğer tıbbi durumlar	Kanser, sistemik lupus eritematoz, hemolitik üremik sendrom ve kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) ve orak hücre hastalığı.
İlerleyen yaş	Özellikle 35 yaş üstü

Variköz venlerin ve yüzeysel tromboflebitin venöz tromboembolideki olası rolü konusunda görüş birliği yoktur.

Gebelikte ve özellikle 6 haftalık puerperium periyodunda tromboemboli riskindeki artış dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon).

VTE semptomları (DVT ve PE)

Semptomlar olması halinde, kadınlara acil tıbbi yardım almaları ve sağlık çalışanlarını KHK aldıkları konusunda bilgilendirmeleri tavsiye edilmelidir.

DVT semptomları aşağıdakileri kapsayabilir:

- bacakta/ayakta tek taraflı ya da bacadaki bir damar boyunca şişme;
- bacakta yalnızca ayakta dururken ya da yürürken hissedilebilen ağrı ya da hassasiyet,
- etkilenen bacakta sıcaklık artışı; bacakta ciltte kırmızılık ya da renk değişmesi.

Pulmoner embolizm (PE) semptomları aşağıdakileri kapsayabilir:

- aniden ortaya çıkan, açıklanamayan nefes darlığı ya da hızlı soluma;
- kanın söz konusu olabileceği ani öksürük;
- keskin göğüs ağrısı;
- şiddetli dengesizlik ya da baş dönmesi;
- hızlı veya düzensiz kalp atışı.

Bu semptomlardan bazıları (ör, “nefes darlığı”, “öksürük”) özgün değildir ve daha yaygın ya da daha az şiddetli olaylar (ör, solunum yolu enfeksiyonları) şeklinde yanlış yorumlanabilir.

Vasküler oklüzyona ilişkin diğer belirtiler; bir ekstremitedeki ani ağrı, şişme ya da mavi tonda hafif renk değişikliği olabilir.

Gözde tıkanma meydana geldiği takdirde, semptomlar ağrısız bulanık görme ile başlayıp görme kaybına kadar ilerleyebilir. Bazen, görme kaybı aniden meydana gelebilir.

ATE riski

Epidemiyolojik çalışmalarda, KHK kullanımı ATE (miyokard enfarktüsü) veya serebrovasküler olay (ör. geçici iskemik atak, inme) riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. ATE ölümcül olabilir.

ATE risk faktörleri

Arteriyel tromboembolik komplikasyon veya serebrovasküler olay riski, risk faktörleri olan KHK kullanıcılarında artar (bkz. Tablo: ATE Risk faktörleri).

Yüksek arteriyel tromboz riskine maruz bırakan ciddi ya da çoklu ATE risk faktörleri mevcut olan kadında GINERA kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3

Kontrendikasyonlar). Bir kadında birden fazla risk faktörü varsa, riskteki artışın ayrı ayrı faktörlerin toplamından daha yüksek olması olasılığı vardır. Bu durumda VTE toplam riski dikkate alınmalıdır. Fayda ve risk dengesinin negatif olduğu düşünülüyorsa, KHK reçete edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Tablo: ATE risk faktörleri

Risk faktörü:	Açıklama
İlerleyen yaş	Özellikle 35 yaş üstü
Sigara	Kadınlar KHK kullanıyorsa sigara içmemeleri tavsiye edilmelidir. 35 yaşın üzerindeki sigara içmeye devam eden kadınlarda farklı bir kontrasepsiyon yönteminin kullanılması şiddetle tavsiye edilmelidir.
Hipertansiyon	
Obezite (vücut kitle indeksi 30 kg/m ² 'nin üstündeysen)	Vücut kitle indeksi arttığında risk ciddi ölçüde artar Diğer risk faktörleri mevcutsa özellikle dikkate alınmalıdır
Pozitif aile geçmişi (Hiçbir ebeveyn ya da kardeşte erken yaşlarda (örn. 50 yaşından genç) VTE görülmemişse.)	Kalıtsal bir eğilimden şüpheleniliyorsa, KHK kullanımından önce mutlaka bir uzmandan tavsiye alınmalıdır.
Migren	KHK kullanımı sırasında migrenin şiddetinde veya sıklığında bir artış (serebrovasküler olay için bir ön belirti olabilir) ilacın hemen kesilmesi için bir neden olabilir.
Advers vasküler olaylarla ilişkili diğer tıbbi durumlar	Diabetes mellitus, hiperhomosisteinemi, kalp kapak hastalığı ve atriyal fibrilasyon, dislipoproteinemia ve sistemik lupus eritematoz.

ATE semptomları

Semptomlar görüldüğünde, en kısa sürede tıbbi yardıma başvurmaları ve KHK kullandıklarını sağlık uzmanına bildirmek konusunda kadınlar bilgilendirilmelidir.

Serebrovasküler bir olaya ilişkin semptomlar şunlardır:

- yüzde, bacak veya kolda, özellikle vücudun bir tarafında ani hissizlik ya da güçsüzlük;
- ani yürümede güçlük, baş dönmesi, denge ya da koordinasyon kaybı;
- ani konfüzyon, konuşma ya da kavramada güçlük;
- bir ya da her iki gözde ani görme güçlüğü; ani yürüme güçlüğü,
- bilinen nedeni olmayan ani, şiddetli veya uzun süren baş ağrısı;

- bilinç kaybı ya da nöbetin eşlik ettiği ya da tek başına bayılma.
Geçici belirtiler olayın geçici iskemik atak olduğunu göstermektedir.

Miyokard enfarktüsü (MI) semptomları şunları kapsayabilir:

- göğüs, kol ya da göğüs kemiği altında ağrı, rahatsızlık, basınç, ağırlık, sıkışma ya da dolgunluk hissi;
- sırt, çene, boğaz, kol ve mideye yayılan rahatsızlık;
- dolgunluk, hazımsızlık ya da sıkıştırma hissi;
- terleme, bulantı, kusma ya da baş dönmesi;
- aşırı güçsüzlük, anksiyete, nefes darlığı;
- hızlı veya düzensiz kalp atışı.

Tümörler

Servikal kanser için en önemli risk faktörü süregelen human papilloma virus (HPV) enfeksiyonudur. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda uzun süre KOK kullanımının servikal kanser riskinde artışa neden olabileceği bildirilmiştir ancak bu bulguların KOK kullanımının hangi etkilerine bağlı olabileceği (servikal inceleme, hormonal olmayan kontraseptif kullanımı dahil olmak üzere seksüel davranış) halen tartışılmaktadır.

54 epidemiyolojik çalışmanın meta analizi sonucu halen KOK kullanan kadınlarda tanı konan meme kanseri bağıl riskinde hafif bir artış saptanmıştır (Bağıl risk =1.24). Bu artmış risk KOK'un kesilmesini takiben on yıl içinde azalarak kaybolmaktadır. Meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda nadir olduğundan, halen KOK kullanan ya da kullanmış olanlarda konulan meme kanseri tanılarındaki artış, tüm meme kanseri riski ile karşılaştırıldığında düşüktür. Anılan çalışmalar nedensellik ilişkisi konusunda kanıtlar getirmemektedir. Gözlenen artmış risk paterni, KOK kullanıcılarında meme kanserinin daha erken tanınmasına, KOK'ların biyolojik etkilerine veya ikisinin kombinasyonuna bağlı olabilir. KOK kullanmış olanlarda tanı konan meme kanserleri hiç kullanmamış olanlara göre klinik olarak daha az ilerlemiş olma eğilimi gösterir.

KOK kullanıcılarında, nadir olgularda iyi huylu, çok nadiren de malign karaciğer tümörleri gözlemlenmiştir. Sınırlı olguda bu tümörler yaşamı tehdit eden batın içi kanamalara yol açar. KOK kullanan kadınlarda şiddetli üst batın ağrısı, karaciğerde büyüme veya batın içi kanama bulgularının ortaya çıkması durumunda ayırıcı tanıda bir karaciğer tümörü göz önüne alınmalıdır.

Maligniteler hayatı tehdit edebilir ya da ölümcül seyredebilir.

Diğer durumlar

Hipertrigliseridemi varlığı ya da aile öyküsü KOK kullanımında artmış pankreatit riskine neden olabilir.

KOK kullanan birçok kadında kan basıncında küçük artışlar bildirilmişse de, klinik açıdan önemli artışlar nadirdir. Ancak KOK kullanımını sırasında, klinik olarak anlamlı ve geçmeyen hipertansiyon gelişmesi durumunda hekimin KOK'u kesmesi ve hipertansiyonu tedavi etmesi uygun olur. Eğer normotansif değerler antihipertansif tedavi ile sağlanabiliyorsa ve uygun bulunursa KOK kullanımına tekrar başlanabilir.

Aşağıdaki koşulların hem gebelikte hem de KOK kullanımı ile meydana geldiği ve kötüleştiği bildirilmiştir, ancak KOK kullanımı ile ilişkili kanıtlar yetersizdir: Kolestaza bağlı sarılık ve/veya kaşıntı; safra taşı oluşumu; porfiri; sistemik lupus eritematozus; hemolitik üremik sendrom; Sydenham koresi; herpes gestationis; otoskleroza bağlı duyma kaybı.

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

Karaciğer fonksiyonlarının akut veya kronik bozulmaları, karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesine kadar KOK kullanımının kesilmesini gerektirebilir. İlk kez gebelikte ya da daha önce seks steroidlerinin kullanımı sırasında oluşmuş olan kolestatik sarılığın tekrarlaması KOK kullanımının sonlandırılmasını gerektirir.

KOK'lar periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerinde etkili olabiliyorsa da, düşük dozlu (<0.05 mg etinilestradiol) KOK kullanan bir diyabetik hastada tedavi rejiminde değişiklikler yapma gerekliliğini gösteren bir kanıt yoktur. Ancak, KOK kullanan diyabetik kadınlar dikkatle gözlenmelidir.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit KOK kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

Kloazma, özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda bazen gelişebilir. Kloazmaya eğilimi olan kadınlar KOK kullandıkları sürece güneşe veya ultraviyole ışınlarına maruz kalmaktan kaçınmalıdırlar.

Tıbbi muayene/konsültasyon

Hastanın oral kontraseptif kullanmaya başlamadan önce ve sonrasında düzenli aralıklarla tıbbi öyküsü (aile öyküsünü de içerecek şekilde) değerlendirilmelidir ve gebelik ekarte edilmelidir. Kan basıncı ölçülmeli ve fiziksel muayene kontrendikasyonlar (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar) ile uyarılar (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) doğrultusunda gerçekleştirilmelidir. VTE ve ATE semptomları, bilinen risk faktörleri ve şüpheli tromboz durumunda ne yapılacağı, GINERA'nın diğer KHK'lara kıyasla riski de dahil olmak üzere venöz ve arteriyel tromboz bilgilerine kadının dikkatini çekmek önemlidir.

Ayrıca kadın, kullanma talimatını dikkatle okuması ve yapılan tavsiyelere uyması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu değerlendirmelerin içeriği ve sıklığı ilgili kılavuzlar doğrultusunda olmalı ve kadına özgü şekilde uyarlanmalıdır.

Kullanıcılar oral kontraseptiflerin HIV enfeksiyonları (AIDS) ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruyucu olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir.

Dikkatli tıbbi gözetim gerektiren durumlar

KOK reçete edilmesi konusu klinik karar kullanılarak ve hastanın fikri alınarak kararlaştırılmalıdır. Bu durum veya risk faktörlerinden birinin ilk kez ortaya çıkması veya alevlenmesi oral kontraseptif kullanımının kesilmesi gerektiğine işaret edebilir. Hasta doktoruna danışmalı, doktor da KOK kullanımına son verilip verilmemesine ilişkin karar vermelidir:

- Hafif vasküler hastalık veya hafif nefropati, retinopati veya nöropatinin eşlik ettiği diyabet
- Yeterli kontrol altında olan (sistolik >140 ila 159 mm Hg veya diyastolik >90 ila 94 mmHg) hipertansiyon
- Porfiri
- Obezite
- Migren
- Kardiyovasküler hastalıklar

Azalmış etkinlik

KOK'ların etkinliği draje alımı unutulduğunda (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli - Draje alımı unutulduğunda), mide-bağırsak bozuklukları olması halinde (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli- Mide-bağırsak bozuklukları durumunda), ya da eş zamanlı ilaç tedavilerinde (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) azalabilir.

Azalmış siklus kontrolü

Tüm KOK'larda, özellikle kullanımın ilk aylarında düzensiz kanamalar (lekelenme veya kırılma kanaması) gelişebilir. Bu nedenle herhangi bir düzensiz kanamanın değerlendirilmesi yaklaşık 3 siklusk bir adaptasyon süresinden sonra anlamlıdır.

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

Bazı kadınlarda draje alınmayan dönemde çekilme kanaması oluşmayabilir. Eğer KOK, "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" bölümünde belirtilen şekilde kullanılırsa kadının gebe

olması beklenmemektedir. Ancak KOK, ilk gerçekleşmeyen çekilme kanamasından önce kullanım kurallarına uygun kullanılmadıysa ya da çekilme kanaması iki kez gerçekleşmediyse KOK kullanımına devam etmeden önce gebelik ekarte edilmelidir.

Laktoz:

Her bir draje 37.430 mg laktoz içerir. Galaktozemi gibi ender bir kalıtsal tablo olan galaktoz intoleranslı hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

Sukroz:

Her bir draje 19.660 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

Diğer tıbbi ürünlerin GINERA ile etkileşimleri:

Mikromozal enzimleri indükleyen ilaçlar ile arasındaki etkileşimler seks hormonu klirensinde artışa neden olabilir, bu durum da ara kanamaya ve/veya kontraseptif başarısızlığa yol açabilirler.

Belirtilen ilaçlardan herhangi biri ile tedavi edilmekte olan kadınlar, KOK'a ek geçici bir bariyer yöntemi kullanmalı ya da başka bir kontrasepsiyon yöntemi seçmelidirler. İlaçlar ile birlikte kullanımları süresince ve tedavinin kesilmesini takiben 28 gün boyunca bariyer yöntemi kullanmalıdırlar. Eğer bariyer yöntemi kullanılan dönem KOK kutusundaki drajelerin bitiminden sonra devam ediyorsa, bir sonraki kutuya ara vermeden devam edilmelidir.

KOK klirensini artıran maddeler (enzimlerin uyarılmasıyla KOK etkililiğinin azalması), örn.: Fenitoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin, rifampisin ve muhtemelen oksakarbazepin, topiramet, felbamat, griseofulvin ve sarı kantaron (St John's wort) içeren ürünler.

KOK klirensi üzerine değişken etkilere sahip maddeler; örn;

KOK 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.

KOK klirensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri):

Azol antifungaller (ör. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidler (ör. klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu gibi kuvvetli ve orta düzeyde

CYP3A4 inhibitörleri östrojen veya progesteron veya her ikisinin de plazma konsantrasyonunu artırabilir.

60 - 120 mg/gün etorikoksib dozlarının 0,035 mg etinilestradiol içeren KHK ile eş zamanlı olarak alındığı takdirde etinilestradiolün plazma konsantrasyonlarını sırasıyla 1,4 - 1,6 kat arttırdığı görülmüştür.

KOK'ların diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi:

Oral kontraseptifler diğer bazı ilaçların metabolizmasını etkileyebilir. Buna bağlı olarak plazma ve doku konsantrasyonları artabilir (örn. siklosporin) ya da azalabilir (örn. lamotrigin).

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 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.

Diğer etkileşim şekilleri:

Laboratuvar Testleri

Kontraseptif steroidlerin kullanılması, karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyonların biyokimyasal parametrelerini, kortikosteroid bağlayıcı globulin ve lipid/lipoprotein fraksiyonları gibi (taşıyıcı) proteinlerin plazma düzeylerini ve karbonhidrat metabolizması, koagülasyon ve fibrinoliz parametrelerini içeren bir grup laboratuvar testinin sonuçlarını etkileyebilir. Değişiklikler genellikle normal laboratuvar değerleri sınırları içinde kalır.

Not: Olası etkileşimleri belirlemek amacıyla eşzamanlı kullanılacak ilacın prospektüsüne (kullanma talimatına) başvurulmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye: Gebelik kategorisi X'dir.

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

GINERA doğum kontrolü amacıyla kullanılmaktadır. Kullanıldığı sürece fertilitiyi engeller.

Gebelik dönemi:

GINERA'nın gebelikte kullanımı kontrendikedir. Gestoden ve etinilestradiol gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır.

GINERA kullanımı sırasında gebelik meydana gelmesi durumunda kullanım durdurulmalıdır. Ancak, yaygın epidemiyolojik çalışmalar ne gebeliğinden önce KOK kullanmış olan kadınların çocuklarında doğumsal kusur riskinde herhangi bir artışı ne de erken gebeliği süresince yanlışlıkla KOK kullanıldığında oluşan bir teratojenik etkiyi göstermemiştir.

GINERA kullanımına yeniden başlarken postpartum dönemi sırasında artan VTE riski dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Laktasyon dönemi:

KOK'ların kullanımı süt miktarında azalmaya ve sütün bileşiminde değişikliğe yol açabileceğinden dolayı laktasyon etkilenebilir. Bu yüzden emziren anne bebeğini süttten kesinceye kadar KOK kullanımı genellikle önerilmemelidir. Kontraseptif steroidler ve metabolitleri küçük miktarlarda süte geçebilir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

GINERA bir KHK'dır. Kullanıldığı sürece fertilitiyi engeller.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerileri üzerinde etkisi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. KOK kullanımının araç ve makine kullanma becerileri üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Ciddi advers reaksiyonlar ATE ve VTE'dir.

Aşağıdaki yan etkiler KOK kullanıcılarında bildirilmiş ve ilişkileri ne doğrulanmış ne de yanlışlığı kanıtlanmıştır.

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, <1/10), yaygın olmayan (\geq 1/1.000, <1/100), seyrek (\geq 1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Başışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Sıvı tutulumu

Seyrek: Glukoz toleransında bozulma

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

Göz hastalıkları

Seyrek: Kontakt lens intoleransı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Kusma, diyare

Vasküler hastalıkları

Seyrek: Venöz tromboembolik bozukluklar*, arteryel tromboembolik bozukluklar*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker

Seyrek: Eritema nodozum, eritema multiforme

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Meme ağrısı, meme hassasiyeti

Yaygın olmayan: Memede hipertrofi

Seyrek: Vajinal akıntı, memede akıntı

Araştırmalar

Yaygın: Kiloda artış

Seyrek: Kilo kaybı

* -Bir grup KOK'u kapsayan epidemiyolojik çalışmalardan gelen tahmini sıklık.
- 'Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar' aşağıda belirtilen tıbbi kayıtları özetler:
Periferik derin venöz oklüzyonu, tromboz ve embolizm/Pulmoner vasküler oklüzyon, tromboz, embolizm ve enfarktüs/Miyokard enfarktüsü/Serebral enfarktüs ve hemorajik olarak belirtilmeyen inme

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

KHK kullanan kadınlarda 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümünde daha ayrıntılı olarak ele alınmış miyokard infarktüsü, inme, geçici iskemik ataklar, venöz tromboz ve pulmoner emboli dahil olmak üzere arteriyel ve venöz trombotik ve tromboembolik olaylarda artış riski gözlemlenmiştir.

Çok düşük sıklıkta görülen ya da KOK grubuyla ilişkili kabul edilen gecikmiş başlangıçlı semptomları olan advers reaksiyonlar aşağıda sıralanmıştır (Ayrıca bkz. Bölümler "4.3 Kontrendikasyonlar" ve "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"):

Tümörler

- Meme kanseri tanı sıklığı oral kontraseptif kullananlarda çok hafif düzeyde artmıştır. Meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda nadir görüldüğünden, aşırı rakam genel meme kanseri riskiyle ilişkili olarak küçüktür. KOK kullanımıyla neden sonuç ilişkisi bilinmemektedir.
- Karaciğer tümörleri (benign ve malign)

Diğer koşullar

- Hipertrigliseridemili kadınlar (KOK'ları kullanılırken pankreatit riski artışı)
- Hipertansiyon
- Aşağıdaki durumların ortaya çıkışı veya kötüleşmesinde KOK kullanımının ilişkisi sonuçlanmamıştır: kolestazla ilgili sarılık ve/veya kaşıntı; safra taşı oluşumu; porfiri; sistemik lupus eritematozus; hemolitik üremik sendrom; Sydenham koresi; herpes gestasyonis; duyma kaybıyla ilişkili otoskleroz
- Kalıtsal anjiyoödem izlenen kadınlarda ekzojen östrojenler anjiyoödem semptomlarını uyarabilmekte veya şiddetlendirebilmektedir.
- Karaciğer fonksiyonu bozuklukları
- Glikoz toleransında değişiklik veya periferik insülin direnci üzerindeki etkisi
- Crohn hastalığı, ülseratif kolit
- Kloazma

Etkileşimler

Diğer ilaçlarla (enzim indükleyici ilaçlar) oral kontraseptiflerin etkileşimi ara kanamalar ve/veya kontrasepsiyon başarısızlığı ile sonuçlanabilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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 aşımına bağlı bildirilen ciddi yan etki yoktur. Görülebilecek belirtiler, bulantı, kusma ve gençlerde hafif vajinal kanamadır. Antidodu yoktur ve tedavisi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Östrojenler ve progestojenler, fiks kombinasyonlar
ATC kodu: G03AA

Etki mekanizması

KOK'ların etkisi, başlıca ovülasyon inhibisyonu ve servikal salgılamadaki değişiklikler gibi faktörlerin etkileşimine dayanmaktadır.

Ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışması (PASS) VTE tanısı sıklığının düşük östrojen dozlu (<50 µg etinilestradiol) KOK kullanıcılarında yılda 7 ila 10/10000 aralığında olduğu gösterilmiştir. En yeni veriler VTE tanısı sıklığının gebe olmayan KOK kullanmayan kişilerde yılda yaklaşık 4/10000, gebe kadınlarda ya da post partum süreçte ise 20 ila 30/10 000 olduğunu ileri sürmektedir.

KOK kullanımı ile ilişkili VTE riski östrojen bileşeninden kaynaklanır. KOK'ların progesteron bileşeni tarafından VTE riski üzerinde herhangi bir modüle etki ettiği halen tartışılmaktadır. Etinilestradiol/gestoden içeren KOK'ların levonorgestrel içeren KOK'lara kıyasla VTE risk artışını gösteren epidemiyolojik çalışmalar VTE riskinin hiç artmadığını veya 3 kata kadar arttırdığını gösteren farklı sonuçlar bildirmiştir.

KOK'lar gebelikten korumalarının yanı sıra, sahip oldukları bazı olumsuz özellikler dışında (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8. İstenmeyen Etkiler) doğum kontrol yöntemi seçmede yönlendirici olabilecek ek yararlar sunabilmektedir. Sikluslar daha düzenli, kanamalar sıklıkla daha az ağrılı ve daha hafiftir. Kanamaların daha hafif

olması demir yetmezliği görülme olasılığını azaltır. Bunların dışında, endometriyum ile ovaryum kanserlerinde azalma gösterilmiştir. Ayrıca, daha yüksek dozlu KOK'ların (0.05 mg etinilestradiol), ovaryum kistlerinde, pelvik inflamatuvar hastalık, benign meme hastalığı ve ektopik gebelik görülme sıklıklarında azalma sağladığı gösterilmiştir. Bunların düşük doz KOK'lar için de geçerli olduğu henüz gösterilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Gestoden

Emilim:

Ağızdan alınan gestoden hızla ve tamamen emilir. Tek alımı takiben yaklaşık 1 saat sonra 4 ng/ml olan en yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. Biyoyararlılığı yaklaşık % 99'dur.

Dağılım:

Gestoden serum albuminine ve seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanır. Yaklaşık olarak % 50-70 oranında spesifik olarak SHBG'lere bağlanır ve total serum düzeylerinin yalnızca %1-2'si serbest steroid halinde bulunur. SHBG'deki estradiole bağlı artış, gestodenin serum proteinlerine bağlanma oranını etkiler, bu da SHBG'ye bağlı fraksiyonda artış, albumine bağlı fraksiyonda azalmaya neden olur. Gestodenin belirgin dağılım hacmi 0.7 l/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Gestoden steroid metabolizmasının bilinen süreçleri ile tamamen metabolize olur. Serumdaki metabolik klirens oranı yaklaşık 0.8 ml/dak/kg olarak belirlenmiştir. Gestoden ile birlikte akut verilen etinilestradiol ile bir etkileşimi bulunmamıştır.

Eliminasyon:

Gestoden serum düzeyleri iki fazda azalır. Terminal dispozisyon fazı 12-15 saatlik bir yarılanma ömrü ile karakterizedir. Gestoden değişmeden itrah olmaz. Metabolitleri, idrar ile safradan 6:4 oranında, yaklaşık 1 günlük bir yarılanma ömrüyle itrah edilir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Gestoden farmakokinetiği, etinilestradiol ile 3 kat artan SHBG seviyelerinden etkilenir. Günlük alımı takiben, ilaç serum seviyeleri 4 kat artar, tedavi siklusunun ikinci yarısında kararlı duruma ulaşır.

Etinilestradiol

Emilim:

Oral olarak alınan etinilestradiol hızla ve tamamen emilir. Alımından 1-2 saat sonra en yüksek plazma düzeyi olan 80 pg / ml'ye ulaşılır. Emilim ve karaciğerden ilk geçiş

esnasında etinilestradiol yoğun bir metabolizasyona uğrar ve yaklaşık % 20-65 gibi kayda değer bir kişisel değişkenlikle yaklaşık % 45 ortalama oral biyoyararlılık ile sonuçlanır.

Dağılım:

Etinilestradiol serum albuminine yüksek oranda fakat non-spesifik olarak (yaklaşık % 98) bağlanır ve SHBG serum konsantrasyonlarında bir artışa neden olur. Dağılım hacmi yaklaşık 2.8-8.6 l/kg olarak bildirilmiştir.

Biyotransformasyon:

Etinilestradiol, ince bağırsak mukozası ve karaciğerde, presistemik konjugasyona uğrar. Etinilestradiol esas olarak aromatik hidroksilasyon ile metabolize olur, ancak pek çok farklı hidroksillenmiş ve metillenmiş metabolitleri oluşur ve bunlar glukronidler ve sülfatlar ile konjuge olarak ya da serbest metabolitler halinde bulunurlar. Klerens hızı 2.3 - 7 ml/dak./kg olarak bildirilmiştir.

Eliminasyon:

Etinilestradiol serum seviyeleri, sırasıyla, 1 saat ve 10-20 saat yarı-ömürle 2 dispozisyon fazında azalır. Etinilestradiol değişmemiş olarak atılmaz. Yaklaşık 1 günlük yarı ömrü olan metabolitler halinde ve böbrek ve safradan 4:6 oranında atılır. Metabolit atılımının yarı ömrü yaklaşık 1 gündür.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Serumdan terminal atılım fazının farklı yarı ömürleri ve günlük alıma bağlı olarak, etinilestradiol sabit durum seviyelerine 1 hafta içinde ulaşılır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi üzerine yapılan geleneksel çalışmalara dayanan prelinik veriler, insanda özel bir risk olduğunu göstermemiştir. Ancak, yine de seksüel steroidlerin hormona bağlı dokuların ve tümörlerin büyümesini uyurabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz

Mısır nişastası

Povidon 25.000 (PVP 25)

Kalsiyum disodyum edetat

Magnezyum stearat

Sukroz (şeker)

Povidon 700.000 (PVP K 90)

PEG 6000

Kalsiyum karbonat
Talk
Vaks E (Hoechst – Wachs)

6.2. Geçimsizlikler

Yok

6.2. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği:

21 drajelik takvimli Al/PVC blister ambalaj

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 Yönetmelikleri”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

2015/549

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi : 06.02.1991
Ruhsat yenileme tarihi : 10.07.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ