

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

ESTİNERA 0,25 mg+0,035 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 0,25 mg norgestimat ve 0,035 mg etinilestradiol içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Her bir tablet 86 mg laktoz (sığır sütünden elde edilmiştir) içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Mavi, yuvarlak, bikonveks, her iki tarafta "C 250" baskılı tablet. Tabletler 6,35 mm (6,25-6,45 mm) çapa ve 2,5 mm (2,0-3,0 mm) kalınlığa sahiptir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kadın kontrasepsiyonu

ESTİNERA'yı reçete ederken, başta venöz tromboembolizm (VTE) ile ilgili olanlar olmak üzere kadının mevcut bireysel risk faktörleri ve ESTİNERA ve diğer Kombine Hormonal Kontraseptifler (KHK) ile karşılaştırmalı VTE riski dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ESTİNERA nasıl alınır?

Tabletler, her gün yaklaşık aynı saatte, gerekirse biraz sıvı ile blister ambalajda gösterilen sırayla alınmalıdır. Ardışık 21 gün boyunca günde bir tablet alınır. Sonraki her paket, tablet alınmayan 7 günlük bir aradan sonra başlatılır ve bu süre zarfında genellikle bir geri çekilme kanaması meydana gelir. Bu genellikle son tableten 2-3 gün sonra başlar ve bir sonraki paket başlamadan önce bitmemiş olabilir.

ESTİNERA'ya nasıl başlanır?

Daha önce (son bir ay içinde) hormonal kontraseptif kullanımı olmaması halinde;

Tablet alımına, kadının doğal döngüsünün 1. gününde (yani menstrüel kanamasının ilk günü) başlanmalıdır. 2 ila 5. günlerde başlamaya izin verilebilir, ancak bu durumda ilk döngünün ilk 7 günü için ek bir bariyer yöntemi önerilir.

Kombine hormonal kontraseptiften (kombine oral kontraseptif (KOK), vajinal halka veya transdermal flaster) geçiş

Kadın, ESTİNERA'ya tercihen önceki KOK'unun son aktif tabletinden (etkin maddeleri içeren son tablet) sonraki gün, fakat en geç önceki KOK'unun olağan tablet alınmayan veya plasebo tablet aralığını takip eden günde başlamalıdır. Vajinal halka veya transdermal flaster kullanılması durumunda, kadın tercihen çıkarma gününde, ancak en geç bir sonraki uygulamanın zamanı geldiğinde ESTİNERA'yı kullanmaya başlamalıdır.

Sadece progestojen içeren bir yöntemden (sadece progestojen hapı (POP), enjeksiyon, implant) veya progestojen salımlı rahim içi bir sistemden (IUS) geçiş

Kadın herhangi bir gün sadece progestojen içeren haptan (ıkarıldığı gün bir implanttan veya IUS'den, sonraki enjeksiyonun zamanı geldiğinde bir enjektardan) geçiş yapabilir, ancak tüm bu durumlarda tablet alımının ilk 7 günü için ayrıca bir bariyer yöntemi kullanılması tavsiye edilmelidir.

İlk trimesterde gerçekleşen abortustan sonra

Kadın tabletleri almaya hemen başlayabilir. Bunu yaparken, ek bir kontraseptif önlem almasına gerek yoktur.

Doğumdan veya ikinci trimesterde gerçekleşen abortustan sonra

Kadınlara doğumdan veya ikinci trimesterde gerçekleşen abortustan sonra 21 ila 28. günlerde başlamaları tavsiye edilmelidir. Daha geç başladığında ilk 7 gün ek olarak bariyer yöntemi kullanması önerilmelidir. Bununla birlikte, cinsel ilişki zaten gerçekleşmişse, KOK kullanımının fiili başlangıcından önce gebelik riski olmadığından emin olunmalı veya kadın ilk menstrüel dönemini beklemelidir.

Emziren kadınlar için Bölüm 4.6'ya bakınız.

Geri çekilme kanaması nasıl ertelenir?

Periyodunu geciktirmek için kadın, tablet alınmayan bir aralık vermeden başka bir ESTİNERA blister paketi ile devam etmelidir. Bu geciktirme, ikinci paketin sonuna kadar istenildiği kadar devam ettirilebilir. Ara vermeden tablet alımına devam etme durumunda kadında ani kanama veya lekelenme olabilir. ESTİNERA'nın düzenli alımına normal tablet alınmayan aradan sonra tekrar başlanır.

Kadının kendi periyodunu, haftanın alışık olduğu gününden başka bir gününe kaydırması için, önündeki tablet alınmayan aralığı istediği gün kadar kısaltması önerilebilir. Aralık ne kadar kısa olursa, geri çekilme kanaması olmaması ve sonraki paket sırasında (tıpkı periyodu geciktirirken olduğu gibi) ani kanama ve lekelenme yaşama riski o kadar yüksek olur.

Gastro-intestinal rahatsızlıklar durumunda tavsiyeler

Şiddetli gastrointestinal rahatsızlıklar (örneğin, kusma veya ishal) durumunda, emilim tam olmayabilir ve bu durumda ek doğum kontrol önlemleri alınmalıdır. Aktif tablet alımından sonraki 3-4 saat içinde kusma meydana gelirse, mümkün olan en kısa sürede yeni bir (replasman) tablet alınmalıdır. Yeni tablet, mümkünse normal tablet alımından sonraki 12 saat içinde alınmalıdır. 12 saatten fazla bir süre geçmişse, unutulmuş tabletlerle ilgili olarak Bölüm 4.2 "Alınmayan tabletlerin yönetimi" başlığı altında verilen tavsiyeler geçerlidir. Kadın normal tablet alma programını değiştirmek istemiyorsa, ekstra tablet/tabletler başka bir blister ambalajdan alınmalıdır.

Alınmayan tabletlerin yönetimi

Kullanıcı herhangi bir tableti almakta **12 saatten az** gecikirse, kontraseptif koruma azalmaz. Kadın hatırladığı anda tableti almalı ve diğer tabletleri normal zamanında almalıdır. Herhangi bir tableti almakta **12 saatten fazla** gecikirse, kontraseptif koruma azalabilir. Alınmayan tabletlerin yönetimine aşağıdaki iki temel kural rehberlik edebilir:

1. Tablet alımına asla 7 günden daha uzun süre ara verilmemelidir.
2. Hipotalamus-hipofiz-yumurtalık ekseninin yeterli baskılanmasını sağlamak için 7 gün kesintisiz tablet alımı gereklidir.

Buna göre günlük uygulamada aşağıdaki tavsiyeler verilebilir:

- 1. Hafta

Bu, aynı anda iki tablet almak anlamına gelse bile, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırladığı an almalıdır. Daha sonra tabletleri her zamanki saatinde almaya devam etmelidir. Ek olarak, sonraki 7 gün boyunca kondom gibi hormonal olmayan güvenilir bir kontraseptif yöntem kullanılmalıdır. Son 7 gün içinde cinsel ilişki yaşanmışsa gebelik olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Ne kadar çok tablet unutulursa ve normal tablet alınmayan aralığa ne kadar yakınsa, gebelik riski o kadar yüksek olur.

- 2. Hafta

Bu, aynı anda iki tablet almak anlamına gelse bile, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırladığı an almalıdır. Daha sonra tabletleri her zamanki saatinde almaya devam etmelidir. İlk unutilan tabletten önceki 7 gün içinde kadın tabletlerini doğru bir şekilde almışsa, ek bir kontraseptif önlem almasına gerek yoktur. Ancak durum böyle değilse veya 1 tabletten fazlasını unutursa, kadına 7 gün süreyle hormonal olmayan güvenilir bir kontraseptif yöntem kullanması önerilmelidir.

- 3. Hafta

Yaklaşmakta olan tablet alınmayan dönem nedeniyle koruyuculuktaki azalma riski muhtemeldir. Bununla birlikte, tablet alım programını ayarlayarak, kontraseptif korumada azalma yine de önlenabilir. Bu nedenle, aşağıdaki iki seçenekten herhangi birine bağlı kalındığında, ilk unutilan tabletten önceki 7 gün içinde kadının tüm tabletleri doğru bir şekilde almış olması şartıyla, ekstra bir kontraseptif önlem alınmasına gerek yoktur. Durum böyle değilse, kadının bu iki seçenekten ilkinin takip etmesi ve sonraki 7 gün boyunca da hormonal olmayan güvenilir bir kontraseptif yöntem kullanması önerilmelidir.

1. Kullanıcı, aynı anda iki tablet almak anlamına gelse bile unuttuğu son tableti hatırladığı an almalıdır. Daha sonra tabletleri her zamanki saatinde almaya devam etmelidir. Bir sonraki paket, mevcut paket biter bitmez başlatılmalıdır, yani paketler arasında boşluk bırakılmamalıdır. Kullanıcının ikinci paketin sonuna kadar çekilme kanaması geçirmesi olası değildir, ancak tablet aldığı günlerde lekelenme veya ani kanama yaşayabilir.
2. Kadına mevcut paketten tablet almayı bırakması da önerilebilir. Daha sonra, tabletleri unuttuğu günler dahil olmak üzere 7 güne kadar tablet alınmayan bir ara vermeli ve ardından bir sonraki pakete devam etmelidir.

Eğer kadın tabletleri unutursa ve ardından ilk normal 7 günlük tablet alınmayan dönemde çekilme kanaması olmazsa, gebelik olasılığı düşünülmelidir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

ESTİNERA, gerekirse az miktarda su ile aç veya tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliğinde kullanımına ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon değerleri normale dönmediği sürece şiddetli karaciğer hastalığı varlığı veya öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki adolesanlarda norgestimat ve etinilestradiolün güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Bu ürünün kullanımı menopoz sonrası kadınlarda endike değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

KHK aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır. KHK kullanımı sırasında bu koşullardan herhangi biri ortaya çıkarsa, ürün derhal durdurulmalıdır.

- VTE varlığı veya riski
 - VTE varlığı (antikoagülanlar alınırken) veya öyküsü (örn. derin ven trombozu [DVT] veya pulmoner emboli [PE]);
 - VTE için bilinen kalıtsal veya edinilmiş yatkınlık, örneğin APC direnci (Faktör V Leiden dahil olmak üzere), antitrombin-III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği;
 - Uzun süren hareketsizlik gerektiren majör cerrahi (bkz. Bölüm 4.4);
 - Çoklu risk faktörlerinin varlığı nedeniyle yüksek VTE riski (bkz. Bölüm 4.4);
- Arteriyel tromboembolizm (ATE) varlığı veya riski
 - ATE – mevcut ATE, ATE öyküsü (örn. miyokard enfarktüsü) veya prodromal durum (örn. anjina pectoris);
 - Serebrovasküler hastalık – mevcut inme, inme veya prodromal durum öyküsü (örn. geçici iskemik atak (TIA));
 - Hiperhomosisteinemi ve antifosfolipid antikorları (antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanı) gibi ATE için bilinen kalıtsal veya edinilmiş yatkınlık;
 - Fokal nörolojik semptomları olan migren öyküsü;
 - Birden fazla risk faktörü (bkz. Bölüm 4.4) veya aşağıdakiler gibi ciddi bir risk faktörünün varlığı nedeniyle yüksek ATE riski
 - Vasküler semptomları olan diyabet
 - Şiddetli hipertansiyon
 - Şiddetli dislipoproteinemi

- Karaciğer fonksiyon değerleri normale dönmediği sürece şiddetli karaciğer hastalığı varlığı veya öyküsü,
- Karaciğer tümörleri varlığı veya öyküsü (iyi huylu veya kötü huylu),
- Seks hormonları etkilenmişse, genital organlarda veya memede bilinen veya şüphelenilen kötü huylu durumlar,
- Endometriyal hiperplazi,
- Teşhis edilmemiş vajinal kanama,
- Gebelikte kolestatik sarılık veya önceden hap kullanımı ile oluşan sarılık,
- Komplikasyonları olan valvular kalp hastalığı,
- Şiddetli hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğunda pankreatit varlığı veya öyküsü,
- Bilinen veya şüphelenilen gebelik,
- Etkin maddeye/maddelerden herhangi birine veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir içeren tıbbi ürünlerle veya glekaprevir/pibrentasvir içeren tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanımı (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- Traneksamik asit ile eşzamanlı kullanımı

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşağıda belirtilen durumlardan/risk faktörlerinden herhangi biri mevcutsa, ESTİNERA’nın uygunluğu konusunda kadınla konuşulmalıdır.

Durumlardan veya risk faktörlerinden herhangi birinin şiddetlenmesi veya ilk kez ortaya çıkması durumunda, ESTİNERA kullanımının kesilmesinin gerekip gerekmediğini belirlemek için kadına doktoruyla iletişime geçmesi tavsiye edilmelidir.

VTE riski

Herhangi bir KHK kullanımı, VTE riskini, hiç kullanmamaya kıyasla artırır. **Levonorgestrel, norgestimat (ESTİNERA dahil) veya noretisteron içeren ürünler, en düşük VTE riski ile ilişkilidir. ESTİNERA’yı kullanma kararı, ESTİNERA ile VTE riskini, mevcut risk faktörlerinin bu riski nasıl etkilediğini ve VTE riskinin ilk kullanım yılında en yüksek olduğunu anlamasını sağlamak üzere kadınla görüşükten sonra verilmelidir. Ayrıca, 4 hafta veya daha uzun süreli bir aradan sonra bir KHK yeniden başlatıldığında riskin arttığına dair bazı kanıtlar da mevcuttur.**

KHK kullanmayan ve gebe olmayan kadınlar arasında yaklaşık 10.000 kadından 2’si bir yıl boyunca VTE geliştirecektir. Bununla birlikte, herhangi bir kadında, altta yatan risk faktörlerine bağlı olarak risk çok daha yüksek olabilir (aşağıdaki açıklamaya bakınız).

Levonorgestrel içeren bir KHK kullanan 10.000 kadından yaklaşık 6¹’sının bir yılda VTE geliştireceği tahmin edilmektedir.

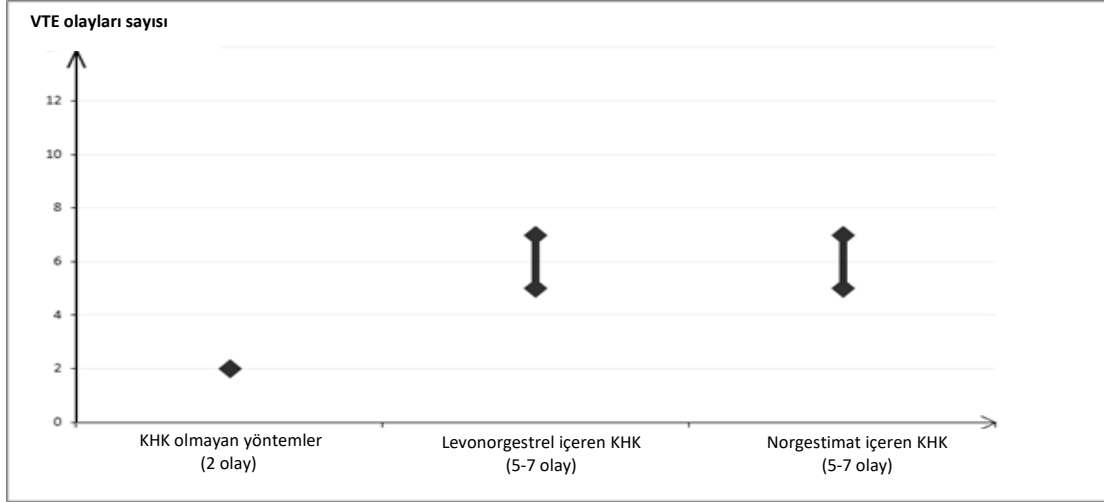
Mevcut kanıtlar, norgestimat içeren KHK’lerin kullanımı ile VTE riskinin, levonorgestrel içeren KHK’lerin riskine benzer olduğunu göstermektedir.

Bu yıllık VTE sayısı, gebelik sırasında veya doğum sonrası dönemde kadınlarda beklenen sayıdan daha azdır.

¹ Kullanılmama durumuna karşı levonorgestrel içeren KHK’ler için yaklaşık 2,3 ila 3,6’lık göreceli bir riske dayalı yılda 10.000 kadın başına 5-7 aralığının orta noktası

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

Bir yılda 10.000 kadın başına VTE olayı sayısı



Son derece seyrek sıklıkla, KHK kullanıcılarında diğer kan damarlarında (örn. hepatik, mezenterik, renal veya retinal damarlar ve arterler) tromboz meydana geldiği bildirilmiştir.

VTE için risk faktörleri

KHK kullanıcılarında venöz tromboembolik komplikasyon riski, özellikle de birden fazla risk faktörü varsa, ek risk faktörlerine sahip bir kadında önemli ölçüde artabilir (tabloya bakınız).

Kadında yüksek venöz tromboz riski oluşturabilecek birden fazla risk faktörü varsa ESTİNERA kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Kadında birden fazla risk faktörü söz konusuysa, riskteki artışın, faktörlerin tek tek toplamından daha fazla olması mümkündür; bu durumda kadının toplam VTE riski dikkate alınmalıdır. Yararlar ve riskler dengesinin olumsuz olduğu düşünüldüğü takdirde, bir KHK reçete edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

Tablo: VTE için risk faktörleri	
Risk faktörü	Yorum
Obezite (vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m ² üzeri)	VKİ yükseldikçe risk önemli ölçüde artar. Diğer risk faktörlerinin de mevcut olup olmadığını dikkate almak özellikle önemlidir.
Uzun süreli hareketsizlik, majör cerrahi, bacaklara veya pelvise yönelik herhangi bir ameliyat, beyin cerrahisi veya büyük travma Not: 4 saatten uzun hava yolculuğu dahil olmak üzere geçici hareketsizlik, özellikle diğer risk faktörlerine sahip kadınlarda VTE için bir risk faktörü olabilir.	Bu durumlarda flaster/hap/halka kullanımına (elektif cerrahi durumunda en az dört hafta önceden) son verilmesi ve tam hareketliliğe dönüşten sonra iki haftaya kadar devam edilmemesi tavsiye edilir. İstenmeyen gebeliklerden kaçınmak için başka bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. ESTİNERA tablet alımı önceden bırakılmadıysa antitrombotik tedavi düşünülmelidir.
Pozitif aile öyküsü (bir kardeşte veya ebeveynde özellikle nispeten erken yaşta, örneğin 50 yaşından önce VTE).	Kalıtsal bir yatkınlıktan şüpheleniliyorsa, kadın herhangi bir KHK kullanımına karar vermeden önce tavsiye için bir uzmana yönlendirilmelidir.
VTE ile ilişkili diğer tıbbi durumlar	Kanser, sistemik lupus eritematozus, hemolitik üremik sendrom, kronik enflamatuar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) ve orak hücre hastalığı
İlerleyen yaş	Özellikle 35 yaş üstü

Venöz trombozun başlangıcında veya ilerlemesinde varis ve yüzeysel tromboflebitin olası rolü hakkında bir fikir birliği yoktur.

Gebelikte ve özellikle lohusalığın 6 haftalık döneminde artan tromboembolizm riski dikkate alınmalıdır (“Gebelik ve laktasyon” hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.6).

VTE semptomları (derin ven trombozu ve pulmoner emboli)

Semptomların görülmesi durumunda, kadınlara acil tıbbi yardım almaları ve sağlık mesleği mensubuna KHK aldığını bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

DVT semptomları şunları içerebilir:

- Bacak ve/veya ayağın tek taraflı şişmesi veya bacakta bir damar boyunca şişme,
- Sadece ayakta dururken veya yürürken hissedilebilen bacakta ağrı veya hassasiyet;
- Etkilenen bacakta artan sıcaklık; bacakta kırmızı veya renksiz cilt.

PE semptomları şunları içerebilir:

- Ani başlangıçlı açıklanamayan nefes darlığı veya hızlı nefes alma;
- Hemoptizi ile ilişkili olabilen ani öksürük;
- Keskin göğüs ağrısı;
- Şiddetli baş dönmesi veya sersemlik hali;
- Hızlı veya düzensiz kalp atışı.

Bu semptomların bazıları (örneğin “nefes darlığı”, “öksürme”) spesifik değildir ve daha yaygın veya daha az şiddetli olaylar (örneğin solunum yolu enfeksiyonları) olarak yanlış yorumlanabilir.

Damar tıkanıklığının diğer belirtileri şunları içerebilir: bir ekstremitede ani ağrı, şişme ve hafif mavi renk değişikliği.

Gözde tıkanıklık meydana gelirse, semptomlar ağrısız görme bulanıklığından görme kaybına kadar ilerleyebilecek şekilde değişebilir. Bazen görme kaybı neredeyse aniden ortaya çıkabilir.

ATE riski

Epidemiyolojik çalışmalar, KHK kullanımını ATE (miyokard enfarktüsü) veya serebrovasküler olay (örn. geçici iskemik atak, felç) için risk artışıyla ilişkilendirmiştir. Arteriyel tromboembolik olaylar ölümcül olabilir.

ATE için risk faktörleri

KHK kullanıcılarında arteriyel tromboembolik komplikasyon veya serebrovasküler olay riski, risk faktörleri olan kadınlarda artar (tabloya bakınız). Kadında ATE için birden fazla risk faktörü veya onu yüksek arteriyel tromboz riskine sokan şiddetli bir risk faktörü varsa ESTİNERA kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Kadının birden fazla risk faktörü varsa, riskteki artışın faktörlerin tek tek toplamından daha fazla olması mümkündür; bu durumda dikkate kadının toplam VTE riski dikkate alınmalıdır. Yarar ve risk dengesinin olumsuz yönde olduğu düşünülürse, bir KHK reçete edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Tablo: ATE için risk faktörleri	
Risk faktörü	Yorum
İlerleyen yaş	Özellikle 35 yaş üstü
Sigara kullanımı	KHK kullanmak isteyen kadınlara sigara içmemeleri tavsiye edilmelidir. Sigara içmeye devam eden 35 yaş üstü kadınlara farklı bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları şiddetle tavsiye edilmelidir.
Hipertansiyon	
Obezite (vücut kitle indeksi 30 kg/m ² üzeri)	VKİ arttıkça risk önemli ölçüde artar. Ek risk faktörleri olan kadınlarda özellikle önemlidir.
Pozitif aile öyküsü (bir kardeşte veya ebeveynde özellikle nispeten erken yaşta, örneğin 50 yaşın altında ATE).	Kalıtsal bir yatkınlıktan şüpheleniliyorsa, kadın herhangi bir KHK kullanımına karar vermeden önce tavsiye için bir uzmana yönlendirilmelidir.
Migren	KHK kullanımı sırasında migrenin sıklığında veya şiddetinde bir artış (bir serebrovasküler olayın prodromali olabilir) tedavinin hemen kesilmesi için bir neden olabilir.
Advers vasküler olaylarla ilişkili diğer tıbbi durumlar	Diyabet, hiperhomosisteinemi, valvular kalp hastalığı ve atriyal fibrilasyon, dislipoproteinemi ve sistemik lupus eritematozus.

ATE semptomları

Semptomlar olması durumunda, kadınlara acil tıbbi yardım almaları ve sağlık mesleği mensubuna KHK aldığını bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Bir serebrovasküler olayın semptomları şunları içerebilir:

- Özellikle vücudun bir tarafında yüz, kol veya bacakta ani uyuşukluk veya güçsüzlük;
- Ani yürüme güçlüğü, sersemlik hali, denge veya koordinasyon kaybı;
- Ani kafa karışıklığı, konuşma veya anlama güçlüğü;
- Bir veya iki gözde ani görme güçlüğü;
- Nedeni bilinmeyen ani, şiddetli veya uzun süreli baş ağrısı;
- Nöbetle birlikte veya nöbetsiz bilinç kaybı veya bayılma.

Geçici semptomlar, olayın geçici bir iskemik atak (TIA) olduğunu düşündürmektedir.

Miyokard enfarktüsünün (MI) semptomları şunları içerebilir:

- Göğüste, kolda veya göğüs kemiğinin altında ağrı, rahatsızlık, basınç, ağırlık, sıkışma veya dolgunluk hissi;
- Sırt, çene, boğaz, kol, mideye yayılan rahatsızlık;
- Tokluk hissi, hazımsızlık veya boğulma;
- Terleme, mide bulantısı, kusma veya sersemlik hali;
- Aşırı zayıflık, anksiyete veya nefes darlığı;
- Hızlı veya düzensiz kalp atışları.

Hepatik adenomlar

KOK kullanıcılarında seyrek durumlarda iyi huylu karaciğer tümörleri ve daha da seyrek sıklıkla kötü huylu karaciğer tümörleri bildirilmiştir. İstisnai vakalarda, bu tümörler hayatı tehdit eden karın içi kanamalara yol açmıştır. KOK kullanan kadınlarda şiddetli üst karın ağrısı, karaciğer büyümesi veya karın içi kanama belirtileri görüldüğünde ayırıcı tanıda karaciğer tümörü düşünülmelidir.

Meme kanseri

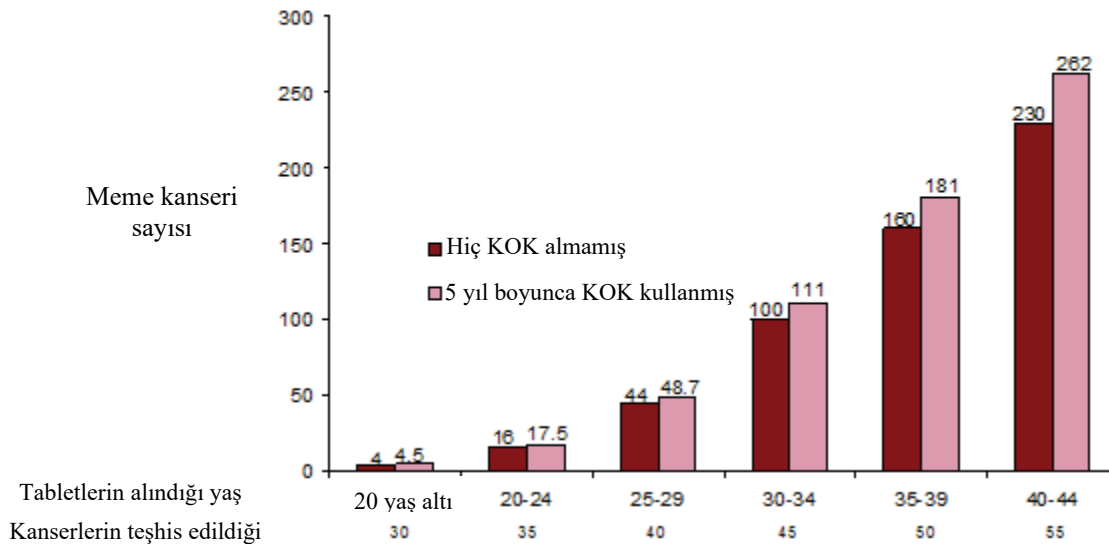
54 epidemiyolojik çalışmanın bir meta-analizi, mevcut durumda KOK kullanan kadınlarda meme kanseri teşhisi konmasına ilişkin göreceli riskin ($RR = 1,24$) hafifçe arttığını bildirmiştir. Gözlenen artan risk paterni, KOK kullanıcılarında meme kanserinin daha erken teşhisine, KOK'ların biyolojik etkilerine veya her ikisinin bir kombinasyonuna bağlı olabilir. Mevcut KOK kullanıcılarında veya son 10 yılda KOK kullanmış kadınlarda teşhis edilen ek meme kanserlerinin memede lokalize olma olasılığı, hiç KOK kullanmayan kadınlara göre daha fazladır.

KOK kullanımına bakılmaksızın 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri seyrekir. Bu arka plan riski yaşla birlikte artarken, mevcut durumda ve yakın zamanda KOK kullananlarda meme kanseri teşhisi sayısının fazlalığı, genel meme kanseri riskine kıyasla düşüktür (çubuk grafiğine bakınız).

KOK kullananlarda meme kanseri için en önemli risk faktörü, kadınların KOK'u bırakma yaşıdır; bırakma yaşı arttıkça, daha fazla meme kanseri teşhisi konulduğu gözlenmiştir. Kullanım süresi daha az önemlidir ve risk artışı, KOK kullanımı durdurulduktan sonraki 10 yıl içinde kademeli olarak ortadan kalkar; 10. yıl itibarıyla ilave bir risk artışının olmadığı görülür.

Meme kanseri riskindeki olası artış konusunda kullanıcı ile konuşulmalı ve diğer bazı kanserlerin (örneğin yumurtalık ve endometriyal kanser) gelişme riskine karşı önemli koruma sunduklarına dair kanıtlar dikkate alınarak KOK'lerin yararlarının ağırlığına karşı risklerinin değerlendirmesi yapılmalıdır.

Hiç KOK kullanmamış 10.000 kadında teşhis edilen meme kanseri sayısı ile karşılaştırıldığında, 5 yıllık kullanımda ve KOK'ları bıraktıktan 10 yıl sonrasına kadar teşhis edilen 10.000 kadın başına tahmini kümülatif meme kanseri sayısı.



Serviks kanseri

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda uzun süreli (5 yıldan fazla) KOK kullanıcılarında serviks kanseri riskinde artış bildirilmiştir, ancak bu bulgunun cinsel davranış ve insan papilloma virüsü (HPV) gibi etki eden faktörlerin etkisine ne ölçüde atfedilebileceği konusunda tartışmalar devam etmektedir.

Diğer tümörler

Daha yüksek dozlarda uygulanan KOK'ların (50 µg etinilestradiol) kullanımı ile endometriyal ve yumurtalık kanseri riski azalır. Bunun daha düşük dozlarda uygulanan KOK'lar için de geçerli olup olmadığı henüz teyit edilmemiştir.

ALT yükselmeleri

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve ribavirin ile veya ribavirin olmaksızın dasabuvir içeren tıbbi ürünler ile hepatit C virüsü enfeksiyonları (HCV) için tedavi edilen hastalarla yapılan klinik araştırmalar sırasında, KHK'ler gibi etinil estradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda normalin üst sınırının (ULN) 5 katından daha yüksek transaminaz (ALT) yükselmeleri önemli ölçüde daha sık meydana gelmiştir. Ek olarak, glekaprevir/pibrentasvir ile tedavi edilen hastalarda da KHK'ler gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda ALT yükselmeleri gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Diğer durumlar

- Hipertigliseridemi veya aile öyküsü olan kadınlar, KHK kullanırken daha yüksek pankreatit riski altında olabilir.
- KHK kullanan birçok kadında kan basıncında küçük artışlar bildirilmiş olsa da klinik olarak anlamlı artışlar seyrek. KHK kullanımı ile klinik hipertansiyon arasında bir ilişki kurulmamıştır. Bununla birlikte, bir KHK kullanımı sırasında sürekli klinik olarak anlamlı hipertansiyon gelişirse, doktorun KHK'yi geri çekmesi ve hipertansiyonu tedavi etmesi ihtiyatlı olacaktır. Uygun görüldüğünde, antihipertansif tedavi ile normotansif değerlere ulaşılabilir, KHK kullanımına yeniden başlanabilir.
- Aşağıdaki durumların hem gebelik hem de KHK kullanımı ile ortaya çıktığı veya kötüleştiği rapor edilmiştir, ancak KHK kullanımı ile bir ilişki olduğuna dair kanıtlar kesin değildir: kolestaz ile ilgili sarılık ve/veya kaşıntı, safra taşı oluşumu, porfiri, sistemik lupus eritematoz, hemolitik üremik sendrom, Sydenham koresi herpes gestasyones, otoskleroza bağlı işitme kaybı, şiddetli depresyon veya bu durumun öyküsü.
- Ekzojen östrojenler, kalıtsal ve edinilmiş anjiyoödem semptomlarını indükleyebilir veya şiddetlendirebilir.
- Depresif ruh hali ve depresyon, hormonal kontraseptif kullanımının iyi bilinen istenmeyen etkileridir (bkz. Bölüm 4.8). Depresyon ciddi olabilir ve intihar davranışı ve intihar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Kadınlara, tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra da dahil olmak üzere, duygudurum değişiklikleri ve depresif belirtiler durumunda doktorlarıyla temasa geçmeleri tavsiye edilmelidir.
- Akut veya kronik karaciğer fonksiyonu bozuklukları, karaciğer fonksiyonu belirteçleri normale dönene kadar KHK kullanımının kesilmesini gerektirebilir. Herhangi bir hepatitin ardından bir KHK uygulamasından önce karaciğer fonksiyon testleri normale döndükten sonra en az üç ay geçmelidir. İlk kez gebelik sırasında ortaya çıkan kolestatik sarılığın daha önce seks steroidleri kullanımından dolayı tekrarlaması KHK tedavisinin kesilmesini gerektirir. Kolesistit ve kolelitiazis dahil olmak üzere safra kesesi hastalığı, KHK kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.
- KOK'ların periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerinde bir etkisi olabilmesine rağmen, düşük doz KOK (50 µg'dan az etinil estradiol içeren) kullanan diyabetiklerde terapötik rejimi değiştirme ihtiyacına dair bir kanıt yoktur. Ancak diyabetik kadınlar, özellikle KOK kullanımının erken evrelerinde dikkatle izlenmelidir.
- Epilepsi, Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin kötüleşmesi KHK kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

- Özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda ara sıra kloazma ortaya çıkabilmektedir. Kloazma eğilimi olan kadınlar, KHK kullanırken güneşe veya ultraviyole radyasyona maruz kalmaktan kaçınmalıdır.

Bir KHK reçete edilirken ve kontraseptif yönteminin/yöntemlerinin seçimi konusunda danışmanlık yaparken, yukarıdaki tüm bilgiler dikkate alınmalıdır.

Tıbbi muayene/konsültasyon

ESTİNERA'nın başlatılmasından veya yeniden başlatılmasından önce tam bir tıbbi öykü (aile öyküsü dahil) alınmalı ve gebelik durumu olmadığından emin olunmalıdır. Kontrendikasyonlar (bkz. Bölüm 4.3) ve uyarılar (bkz. Bölüm 4.4) rehberliğinde kan basıncı ölçülmeli ve fiziksel muayene yapılmalıdır. ESTİNERA'nın diğer KHK'lere kıyasla riskleri, VTE ve ATE semptomları, bilinen risk faktörleri ve şüpheli bir tromboz durumunda yapılması gerekenler dahil olmak üzere venöz ve arteriyel tromboz hakkındaki bilgilere kadının dikkatini çekmek önemlidir.

Kadına ayrıca kullanma talimatını dikkatlice okuması ve verilen tavsiyelere uyması talimatı verilmelidir. Muayenelerin sıklığı ve yapısı, yerleşik uygulama kılavuzlarına dayanmalı ve her bir kadına göre uyarlanmalıdır.

Kadınlar oral kontraseptiflerin HIV enfeksiyonlarına (AIDS) ve cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklara karşı koruma sağlamadığı konusunda bilgilendirilmelidir.

Etkililikte azalma

KHK'lerin etkinliği, tabletlerin unutulması (bkz. Bölüm 4.2), kusma (bkz. Bölüm 4.2) veya eşzamanlı ilaç kullanımı (bkz. Bölüm 4.5) durumlarında azalabilir.

Kanamalı düzensizlikleri

Tüm KHK'ler, özellikle kullanımın ilk aylarında düzensiz kanamaya (lekelenme veya ani kanama) sebebiyet verebilir. Bu nedenle, herhangi bir düzensiz kanamanın değerlendirilmesi ancak yaklaşık üç döngülük bir adaptasyon aralığından sonra anlamlıdır.

Kanamalı düzensizlikleri devam ederse veya bu düzensizlik daha önceki düzenli döngülerden sonra ortaya çıkarsa, hormonal olmayan nedenler düşünülmeli ve maligniteyi veya gebeliği önlemek için yeterli yöntemler belirtilmelidir. Bu yöntem kürtaj olabilir.

Bazı kadınlarda tablet alınmayan dönemde çekilme kanaması oluşmayabilir. KHK, Bölüm 4.2'de açıklanan talimatlara göre alındıysa, kadının gebe olması olası değildir. Ancak, ilk atlanan çekilme kanamasından önce KHK bu talimatlara göre alınmamışsa veya iki çekilme kanaması atlanmışsa, KHK kullanımına devam edilmeden önce gebelik durumu olmadığından emin olunmalıdır.

Yardımcı maddeler

Her bir tablet 86 mg laktoz içermektedir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Not: Potansiyel etkileşimleri belirlemek için birlikte verilen ilaçların reçete bilgilerine başvurulmalıdır.

Farmakodinamik etkileşimler

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir (ribavirinle veya ribavirinsiz) ya da glekaprevir/pibrentasvir içeren tıbbi ürünlerle birlikte kullanım, ALT yükselme riskini artırılabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Bu nedenle, ESTİNERA kullananlar, bu kombinasyon ilaç rejimiyle tedaviye başlamadan önce alternatif bir kontrasepsiyon yöntemine (örn., yalnızca progestagen içeren doğum kontrolü veya hormonal olmayan yöntemler) geçmelidir. ESTİNERA, bu kombinasyon ilaç rejimiyle tedavinin tamamlanmasından 2 hafta sonra yeniden başlatılabilir.

Diğer tıbbi ürünlerin ESTİNERA üzerindeki etkileri

Mikrozomal enzimleri indükleyen ve seks hormonlarının klerensinin artmasına neden olabilen ve ani kanamaya ve/veya kontraseptif başarısızlığa yol açabilen ilaçlarla etkileşimler meydana gelebilir.

Yönetim

Birkaç gün tedaviden sonra enzim indüksiyonu gözlemlenebilir. Maksimum enzim indüksiyonu genellikle birkaç hafta içinde görülür. İlaç tedavisinin kesilmesinden sonra enzim indüksiyonu yaklaşık 4 hafta devam edebilir.

Kısa süreli tedavi

Enzim indükleyici ilaçlarla tedavi gören kadınlar, KOK'lara ek olarak geçici olarak bir bariyer yöntemi veya başka bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. Bariyer yöntemi, eşzamanlı ilaç tedavisi boyunca ve tedavinin kesilmesinden sonraki 28 gün boyunca kullanılmalıdır.

İlaç tedavisi, KOK paketindeki tabletlerin bitimini aşarsa, bir sonraki KOK paketi, normalde uygulanan tablet alınmayan bir aralık olmaksızın öncekinden hemen sonra başlatılmalıdır.

Uzun süreli tedavi

Enzim indükleyici etkin maddelerle uzun süreli tedavi gören kadınlarda, güvenilir, hormonal olmayan başka bir kontrasepsiyon yöntemi önerilir.

Literatürde aşağıdaki etkileşimler bildirilmiştir.

KOK klerensini artıran maddeler (enzim indüksiyonu ile KOK'lerin etkililiğinin azalması)

Barbitüratlar, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampisin ve HIV ilaçları ritonavir, nevirapin ve efavirenz ve muhtemelen ayrıca felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topoksiramet ve bitkisel ilaç olan Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) içeren ürünler.

KOK klerensi üzerinde değişken etkileri olan maddeler

KOK'ler ile birlikte uygulandıklarında, HIV proteaz inhibitörleri ve nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörlerinin birçok kombinasyonu, HCV proteaz inhibitörleri ile kombinasyonlar da dahil olmak üzere, plazma östrojen veya progestin konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir. Bu değişikliklerin net etkisi bazı durumlarda klinik olarak anlamlı olabilir.

Bu nedenle, olası etkileşimleri ve ilgili önerileri belirlemek için eşzamanlı HIV/HCV ilaçlarının reçete bilgilerine başvurulmalıdır. Herhangi bir şüphe durumunda, proteaz inhibitörü veya nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörü tedavisi alan kadınlar tarafından ek bir bariyer kontraseptif yöntemi kullanılmalıdır.

KOK klerensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri)

Enzim inhibitörleri ile potansiyel etkileşimlerin klinik önemi bilinmemektedir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanması östrojen veya progestin veya her ikisinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

60 ila 120 mg/gün etorikoksib dozlarının, 0,035 mg etinilestradiol içeren kombine bir hormonal kontraseptif ile birlikte alındığında, etinilestradiolün plazma konsantrasyonlarını sırasıyla 1.4 ila 1,6 kat arttırdığı gösterilmiştir.

ESTİNERA'nın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Oral kontraseptifler, diğer bazı etkin maddelerin metabolizmasını etkileyebilir. Buna göre, plazma ve doku konsantrasyonları artabilir (örn. siklosporin) veya azalabilir (örn. lamotrijin).

Klinik veriler, etinilestradiolün CYP1A2 substratlarının klerensini inhibe ederek plazma konsantrasyonlarında zayıf (örn. teofilin) veya orta düzeyde (örn. tizanidin) artışa yol açtığını düşündürmektedir.

Laboratuvar testleri

Kontraseptif steroidlerinin kullanımı, karaciğer, tiroid, adrenal ve böbrek fonksiyonunun biyokimyasal parametreleri, (taşıyıcı) proteinlerin plazma seviyeleri (örn. kortikosteroid bağlayıcı globulin ve lipid/lipoprotein fraksiyonları), karbonhidrat metabolizması parametreleri ve pıhtılaşma ve fibrinoliz parametreleri dahil bazı laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Değişiklikler genellikle normal laboratuvar aralığında kalır.

Serum folat seviyeleri oral kontraseptif tedavi ile baskılanabilir. Bir kadın oral kontraseptifleri bıraktıktan kısa bir süre sonra gebe kalırsa, bu durum klinik bir öneme sahip olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ESTİNERA, oral kontraseptiftir ve gebelik önleyici etkisi bulunmaktadır.

Gebelik dönemi

ESTİNERA alırken gebelik meydana gelirse, tablet alımı durdurulmalıdır. Epidemiyolojik çalışmaların çoğu, gebelikten önce etinilestradiol içeren KOK kullanan kadınlardan doğan bebeklerde doğum kusurları riskinde artış ya da erken gebelik sırasında etinilestradiol içeren KOK'lar yanlışlıkla alındığında teratojenik bir etki ortaya koymamıştır. ESTİNERA'ya yeniden başlanırken doğum sonrası dönemde artan VTE riski dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Emzirme, anne sütünün miktarını azaltabileceği ve bileşimini değiştirebileceği için KOK'lardan etkilenebilir. Bu nedenle, emziren anne çocuğunu tamamen süttan kesene kadar KOK kullanımı genellikle önerilmemelidir. KOK kullanımı sırasında küçük miktarlarda kontraseptif steroidler ve/veya metabolitleri sütle atılabilir. Bu miktarlar bebeğı etkileyebilir.

Üreme yeteneğı/Fertilite

ESTİNERA, gebeliğın önlenmesi için endikedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ESTİNERA'nın araç ve makine kullanma becerisi üzerinde etkisi yoktur veya göz ardı edilebilir düzeyde bir etkiye sahiptir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aşağıdaki tabloda, klinik araştırmalarda ESTİNERA kullanımıyla veya norgestimat ve etinilestradiol tabletleri ile kullanım sonrası deneyimlerden bildirilen tüm advers reaksiyonlar (ADR'ler) gösterilmektedir.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve MedDRA sıklık sıralamalarına göre listelenmiştir: 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). Her bir sıklık grubu içinde advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi	
Sistem Organ Sınıfı Sıklık kategorisi	Advers reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın	İdrar yolu enfeksiyonu, vajinal enfeksiyon
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)	
Seyrek	Meme kisti
Bilinmiyor ¹	Meme kanseri ² , karaciğer adenomu ² , iyi huylu meme neoplazmi ² , fokal nodüler hiperplazi ² , meme fibroadenomu ²
Bağırsıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın	Aşırı duyarlılık
Bilinmiyor ¹	Kalıtıl ve edinilmiş anjiyoödem semptomlarındaki şiddetlenme
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın	Sıvı tutulumu
Yaygın olmayan	Kilo dalgalanması, iştah azalması, iştah artışı
Seyrek	İştah bozukluğu
Bilinmiyor ¹	Dislipidemi ¹
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın	Depresyon, sinirlilik, ruh hali değişikliği, uykusuzluk
Yaygın olmayan	Anksiyete, libido bozukluğu
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın	Baş ağrısı
Yaygın	Migren, sersemlik hali
Yaygın olmayan	Senkop(baygınlık), parestezi
Bilinmiyor ¹	Konvülsiyon ¹

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi	
Sistem Organ Sınıfı Sıklık kategorisi	Advers reaksiyon
Göz hastalıkları	
Yaygın olmayan	Görme bozukluğu, kuru göz
Bilinmiyor ¹	Kontakt lens intoleransı ¹
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Seyrek	Vertigo
Kardiyak hastalıkları	
Yaygın olmayan	Çarpıntı
Seyrek	Taşikardi
Vasküler Hastalıklar	
Yaygın olmayan	Tromboz ² , hipertansiyon, sıcak basması
Seyrek	Serebrovasküler olay, retinal vasküler tromboz, miyokard enfarktüsü, derin ven trombozu ve PE dahil olmak üzere venöz ve ATE ²
Bilinmiyor	Budd-Chiari Sendromu ^{1,8}
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Yaygın olmayan	Dispne (solunum güçlüğü)
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	Gastrointestinal bozukluk ^{3,4} , kusma ⁵ , ishal ⁵ , mide bulantısı ⁴
Yaygın	Gastrointestinal ağrı, karın ağrısı, karında şişkinlik, kabızlık, gaz
Seyrek	Pankreatit
Hepatobiliyer hastalıklar	
Seyrek	Hepatit ²
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Yaygın	Akne, döküntü
Yaygın olmayan	Alopesi, hirsutizm, ürtiker, kaşıntı, eritem, ciltte renk değişikliği
Seyrek	Hiperhidroz, ışığa duyarlılık reaksiyonu
Bilinmiyor ¹	Anjiyoödem, eritema nodozum ¹ , gece terlemeleri ¹
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın	Kas spazmları, ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı ⁶
Yaygın olmayan	Miyalji
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Çok yaygın	Dismenore ⁴ , metroraji ⁴ , anormal çekilme kanaması ⁴
Yaygın	Amenore ⁴ , genital akıntı, meme ağrısı
Yaygın olmayan	Meme akıntısı, meme büyümesi, yumurtalık kisti, vulvovajinal kuruluk, servikal displazi ²
Seyrek	Vajinal akıntı
Bilinmiyor ¹	Bastırılmış laktasyon ¹
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın	Göğüs ağrısı, ödem, astenik durumlar ⁷
Araştırmalar	
Yaygın	Kilo artışı
Yaygın olmayan	Kilo kaybı

¹ Bu kullanım sonrası bildirilen ADR'ler klinik çalışmalarda görülmemiştir. Bu nedenle, bu olayların gerçek insidansı, mevcut verilere dayanarak tahmin edilememektedir.

² 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve ilgili alt başlığa bakınız.

³ Bulantı veya kusma olarak rapor edilmiştir.

⁴ Döngüye göre rapor edilen ADR insidansı; 1. tedavi döngüsündeki toplanmış en yüksek insidansa dayalı sıklık kategorisi.

⁵ Döngüye göre rapor edilen ADR insidansı; 12. tedavi döngüsündeki toplanmış en yüksek insidansa dayalı sıklık kategorisi.

⁶ Bu hesaplanan insidans değeri, MedDRA tercih edilen “Sırt ağrısı” terimine kodlanmış aynı denemede 1’den fazla olay terimi rapor edildiğinden, gerçek insidanstan biraz daha yüksek olabilir. Aynı gönüllünün/gönüllülerin olay terimlerinin 1’den fazlasını bildirmiş olması ve bu nedenle Tercih Edilen “Sırt ağrısı” terimi için birden fazla kez sayılması mümkündür.

⁷ Üst düzey terim; Sıklık kategorisi, birleştirilmiş klinik çalışma verilerinden astenik durumlar üst düzey terimi kapsamında en yaygın tercihli terimin, yani yorgunluğun görülme sıklığına dayalıdır.

⁸ Hepatik ven trombozu da dahildir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

KHK kullanan kadınlarda, miyokard enfarktüsü, inme, geçici iskemik ataklar, venöz tromboz ve PE dahil arteriyel ve venöz trombotik ve tromboembolik olay riskinde artış gözlenmiştir ve bu durum Bölüm 4.4’te daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

KHK kullanan kadınlarda Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri başlığı altında tartışılan, aşağıdaki ciddi yan etkiler bildirilmiştir:

- Venöz tromboembolik bozukluklar;
- Arteriyel tromboembolik bozukluklar;
- Hipertansiyon;
- Karaciğer tümörleri;
- KHK kullanımı ile ilişkisinin kesin olmadığı durumların ortaya çıkması veya kötüleşmesi: Crohn hastalığı, ülseratif kolit, epilepsi, uterin miyomu, porfiri, sistemik lupus eritematozus, herpes gestasyon, Sydenham koresi, hemolitik üremik sendrom, kolestatik sarılık;
- Kloazma;
- Karaciğer fonksiyonunun akut veya kronik bozuklukları, karaciğer fonksiyon belirteçleri normale dönene kadar KHK kullanımının kesilmesini gerektirebilir.
- Kalıtsal anjiyoödemli kadınlarda eksojen östrojenler anjiyoödem semptomlarını indükleyebilir veya şiddetlendirebilir.

KHK kullanıcıları arasında meme kanseri tanı sıklığı çok az bir oranla artmıştır. 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri seyrek olduğundan, meme kanserinin genel riskine göre ilave risk az miktardadır. KHK kullanımı ile nedensellik ilişkisi bilinmemektedir. Daha fazla bilgi için Bölüm 4.3 ve 4.4’e bakınız.

Etkileşimler

Diğer ilaçların (enzim indükleyiciler) oral kontraseptiflerle etkileşimlerine bağlı olarak ani kanama ve/veya kontraseptif başarısızlık meydana gelebilir (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

Oral kontraseptiflerin büyük dozlarda akut olarak alınmasını takiben ciddi olumsuz etkiler bildirilmemiştir. Doz aşımı bulantı, kusma ve genç kızlarda vajinal kanamaya neden olabilir. Antidodu yoktur ve tedavi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Progestojenler ve östrojenler, sabit kombinasyonlar
ATC kodu: G03AA11

Etki mekanizması

ESTİNERA, etkisini, etinilestradiol ve norgestimatın östrojenik ve progestasyonel etkileriyle gonadotropin baskılama mekanizması aracılığıyla gösterir.

ESTİNERA'nın kontraseptif etkisi, en önemlileri ovulasyonun inhibisyonu ve endometriumdaki değişiklikler olarak görülen çeşitli faktörlerin etkileşimine dayanmaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Reseptör ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) bağlanma çalışmalarının yanı sıra hayvanlar ve insanlarda yapılan çalışmalar, hem norgestimatın (NGM) hem de norgestimatın ana serum metaboliti olan norelgestrominin, minimum intrinsik androjenisite ile yüksek progestasyonel aktivite sergilediğini ortaya koymuş olup bu durum Norgestimat/Etinilestradiolün seçici etkisini göstermektedir. Norgestimat, etinil estradiol ile kombinasyon halinde, SHBG'de östrojen kaynaklı artışlara karşı etki göstermez, bu da serumda başlangıca kıyasla daha düşük serbest testosteron seviyelerine neden olur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Norgestimat

Norgestimat oral uygulamayı takiben hızla emilir. Tek veya çoklu (üç döngü) norgestimat/etinilestradiol uygulamasının ardından, norgestimatın serum konsantrasyonları, testin tayin sınırının (0,1 ng/mL) altında kalır. Norgestimat, norelgestromin ve norgestrel metabolitleri dolaşımda ölçülebilir konsantrasyonlarda bulunur ve dozdan yaklaşık 1,5 saat sonra maksimum serum seviyelerine ulaşır. Norelgestromin için C_{max} ve EAA'daki artış, 0,180 ila 0,250 mg norgestimat uygulamasından sonra dozla orantılıdır.

Etinilestradiol

Etinilestradiol, oral uygulamayı takiben hızla emilir. Etinil estradiol serum konsantrasyonları, dozlamadan sonraki 0,5 saat içinde ölçülebilir ve dozdan yaklaşık 1,2 saat sonra pik seviyelere ulaşır.

Dağılım:

Norgestimat

Norelgestromin ve norgestrel, serum proteinlerine yüksek oranda (>%97) bağlanır. Norelgestromin albümine bağlanırken SHBG'ye bağlanmaz; norgestrel ise esas olarak SHBG'ye ve çok daha az oranda albümine bağlanmaktadır.

Çalışmalar, norelgestrominin SHBG'ye bağlanmamasının, oral kontraseptiflerdeki diğer progestojenlerle karşılaştırıldığında benzersiz olduğunu ve biyolojik aktivitesini arttırmada kilit bir rol oynadığını göstermiştir. Buna karşılık, norgestimatin metaboliti olan norgestrel, biyolojik aktivitesini sınırlayan SHBG'ye büyük ölçüde bağlanır.

Etinilestradiol

Etinilestradiol, serum albüminine büyük ölçüde bağlanır.

Biyotransformasyon:

Norgestimat

Norgestimat, ilk geçiş (bağırsak ve/veya karaciğer) mekanizmalarıyla hızla, her ikisi de farmakolojik olarak aktif progestojenler olan norelgestromine (2 saat içinde gözlenen en yüksek serum konsantrasyonları) ve norgestrele metabolize edilir.

Etinilestradiol

Etinilestradiol, çeşitli hidrokisillenmiş metabolitlere ve bunların glukuronid ve sülfat konjugatlarına metabolize edilir.

Eliminasyon:

Norgestimat

Hem norelgestromin hem de norgestrel daha sonra metabolize edilir ve metabolitleri renal ve fekal yollarla elimine edilir. Kararlı durumda eliminasyon yarı ömrü değerleri, norelgestromin için 24,9 saat ve norgestrel için 45 saattir. 14C-norgestimat uygulamasının ardından, uygulanan radyoaktivitenin %47'si idrarda ve %37'si feçeste atılmıştır.

Etinilestradiol

Etinilestradiol daha sonra metabolize olur ve metabolitleri renal ve fekal yollarla elimine edilir. Kararlı durumda eliminasyon yarı ömrü değerleri, etinil estradiol için 10 ila 15 saat olmuştur.

Kararlı Durum Farmakokinetiği:

0,25 mg norgestimat/0,035 mg etinil estradiol uygulamasını takiben, SHBG'ye bağlı olmayan serum seviyelerine dayalı olarak kararlı durumda 0-24 saatlik ortalama EAA, norelgestromin için 18,1 saat ng/mL ve norgestrel için 3,64 saat ng/mL olmuştur. 0,250 mg norgestimat /0,035 mg etinil estradiol uygulamasını takiben norgestrel için EAA, etinil estradiol ile kombinasyon halinde yaklaşık 30 mikrogramlık bir levonorgestrel dozundan sonraki maruziyete karşılık gelir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Üreme üzerindeki beklenen etkiler dışında, klinik öncesi veriler, ürün dozlama talimatlarına göre kullanıldığında insanlar için spesifik riskler göstermemektedir. Bu sonuç, konvansiyonel tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksiste, karsinogenisite ve üreme toksisitesi çalışmalarına

dayanmaktadır. Bununla birlikte, seks steroidlerinin bazı hormona bağı doku ve tümörlerin büyümesini destekleyebileceği akılda tutulmalıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (sığı r sütünden elde edilmiştir)
Magnezyum stearat (E470b)
Prejelatinize nişasta
Krospovidon (E1202)
Indigo karmin alüminyum lake (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Işıktan korumak için blisteri dış ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC/alüminyum folyo blister. Her bir blister 21 tablet içerir. Her bir ambalaj 1x21 tablet içermektedir.

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

Kullanılmamış olan ü rünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ITF İ laç Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.
Merkez Mah. Bağ lar Cad.
D Blok No:14D İ ç Kapı No:13
Kağıthane / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2026/251

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

27.06.2026

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ