

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GINERA® 75 mcg/30 mcg kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: Her bir kaplı tablet etkin madde olarak 0,075 mg gestoden ve 0,03 mg etinilestradiol içerir.

Yardımcı maddeler: Her bir kaplı tablet 37,23 mg laktoz (sıgır kaynaklı) ve 19,66 mg sukroz içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kaplı tablet

Beyaz kaplı tablet

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 ve Bölüm 4.4) 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.

Tabletler, paketin üstünde gösterildiği yönde, her gün yaklaşık aynı zamanda bir miktar suyla alınmalıdır. Birbirini izleyen 21 gün boyunca her gün bir tablet alınır. Her bir sonraki pakete 7 günlük, sıklıkla çekilme kanamasının izlendiği, tablet alınmayan dönemi takiben geçilir. Bu kanama genellikle son tabletin 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: Tablet alımına kadının normal siklusunun ilk günü (kanamasının ilk günü) başlanmalıdır. Tabletler 2. ile 5. günler arasında başlanması da kabul edilebilir, ancak bu durumda ilk siklus için tablet 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 tabletini (hormon içeren son tablet) izleyen gün GINERA alımına başlanmalıdır. En geç ise tabletsiz dönemi ya da hormon içermeyen tablet 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 progestagen 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 tablet alımının ilk 7 günü ek bir bariyer yöntemi kullanılması önerilir.

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

Doğumu veya ikinci trimestr düşüğünü takiben: Emziren kadınlar için Bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon.

Emzirmeyen kadınların doğumu veya ikinci trimestr 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 gerçekleşiyse, KOK kullanımı başlamadan önce gebelik ekarte edilmeli veya ilk menstruel kanama beklenmelidir.

Tablet alımı unutulduğunda: Eğer kullanıcı tabletini almakta, 12 saatten daha az geç kalmışsa kontraseptif koruyuculuk azalmaz. Hatırlanır hatırlanmaz tablet alınmalı ve sonraki tabletler 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. Tablet alımına hiçbir zaman 7 günden fazla ara verilmez.
2. Hipotalamus–hipofiz-over aksının uygun şekilde baskılanması için 7 gün boyunca aralık vermeden tablet alınması gereklidir.

Buna bağlı olarak günlük uygulamada şu öneriler verilebilir:

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

2. Hafta: Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan tabletlerini normal zamanında kullanmaya devam edebilir. Eğer ilk unutilan tablete kadar 7 gün boyunca tabletler doğru olarak alınmışsa ek korunma yöntemi kullanmaya gerek yoktur. Aksi takdirde ya da kadın birden fazla tablet unutmuşsa sonraki 7 gün boyunca ek önlemler alınmalıdır.

3. Hafta: Tabletsiz dönemin yaklaşıyor olması nedeni ile güvenilirlikte azalma riski yüksektir. Yine de, tablet alımında ayarlamalar yapılarak kontraseptif korumada azalma önlenabilir. Eğer unutilan tabletten önceki 7 gün boyunca tabletler doğru olarak alındıysa, aşağıdaki iki seçenekten birinin uygulamasıyla ek bir kontraseptif yöntem gereklilik kalmaz. Aksi takdirde bu seçeneklerden ilki seçilip, ayrıca 7 gün boyunca ek önlemler almak gerekir.

1. Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de kullanıcı son unuttuğu tableti hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan tabletlerini 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 tablet alındığı günlerde lekelenme veya kırıma kanaması görülebilir.

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

Tablet almayı unutan kullanıcıda ilk tabletsiz 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 tablet alımını takiben 3-4 saat içinde kusma olursa unutilan tabletler için verilen öneriler (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli - tablet alımı unutulduğunda) geçerlidir. Eğer kadın normal tablet alma programını değiştirmek istemezse, gereken ekstra tabletleri başka bir kutudan almalıdır.

Menstruasyonun öne alınması veya ertelenmesi:

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

Kullanıcının adet dönemini haftanın başka bir gününe kaydırmak için tablet alınmayan dönemini istediği gün kadar kısaltması önerilir. Aralık ne kadar kısa olursa, kadının çekilme kanaması olmama ve ikinci paket sırasında kırıma 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 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.

Geriatrik 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.

- Etkin ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- 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),

- Çoklu risk faktörlerinin varlığından kaynaklanan yüksek VTE riski (bkz. Bölüm 4.4).
- Arteriyel tromboembolizm (ATE) varlığı veya riski:
 - Arteriyel tromboembolizmi – mevcut ATE, ATE öyküsü (örn. miyokard infarktüsü) veya prodromal durum (örn. anjina pectoris),
 - 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) veya aşağıdaki gibi bir ciddi risk faktörü varlığı:
 - vasküler semptomlu diabetes mellitus,
 - şiddetli hipertansiyon,
 - şiddetli dislipoproteinemi.
- Karaciğer fonksiyon değerlerinin normale dönmediği, aktif viral hepatit ve ağır siroz gibi ağır karaciğer hastalığı varlığı veya öyküsü,
- 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.

GINERA'nın ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ve dasabuvir içeren tıbbi ürünler ve glecaprevir / pibrentasvir veya sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir içeren tıbbi ürünler ile eş zamanlı kullanımı kontraendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

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 edilmektedir¹; bu oran levonorgestrel içeren KHK kullanan kadınlarda 6² civarındadır.

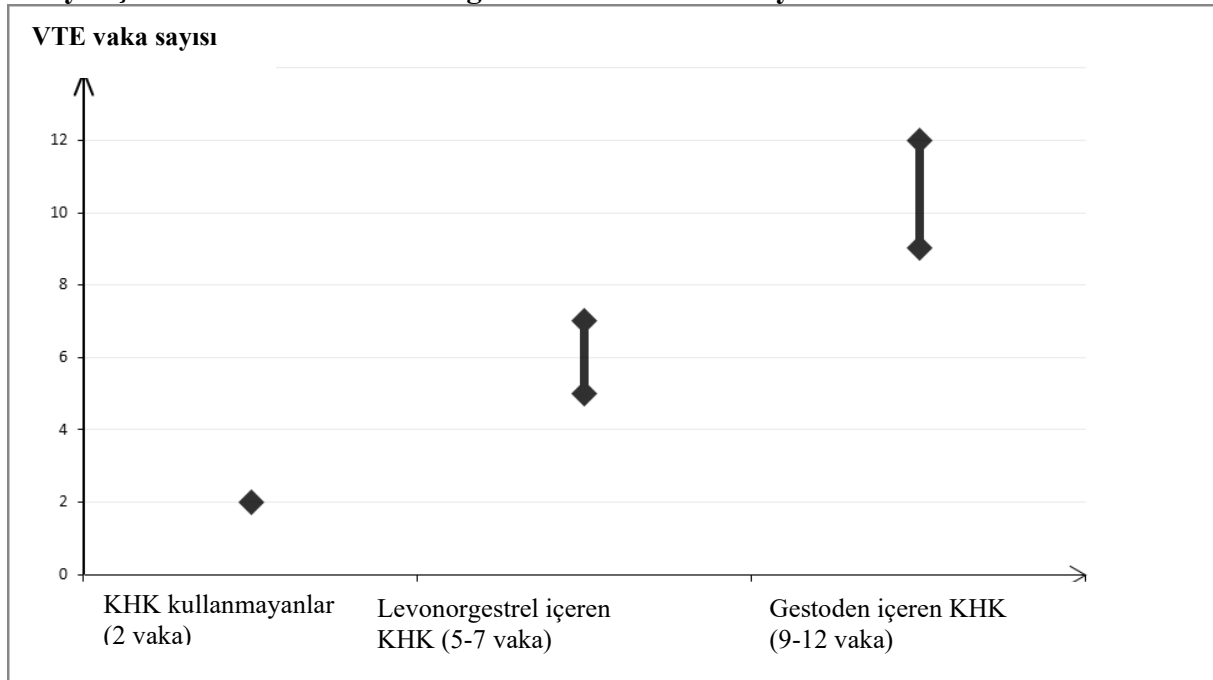
Düşük dozlu KHK'ler ile bir yıldaki VTE sayısı gebelikte veya postpartum dönemde kadınlarda beklenen sayıdan düşüktür.

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

¹ Bu insidanslar, levonorgestrel içeren KOK'lara kıyasla farklı ürünlere ait göreceli riskler kullanılarak epidemiyolojik çalışma verilerinin toplamından hesaplanmıştır.

² Levonorgestrel içeren KOK'ların kullanılmaması durumuna kıyasla yaklaşık 2.3 ila 3.6 arasında değişen göreceli riske dayanarak, 10.000 kadın-yıl başına 5–7 aralığının orta noktası esas alınmıştır.

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). 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).

Tablo: VTE Risk faktörleri

Risk faktörü:	Açıklama
Obezite (vücut kitle indeksi 30 kg/m ² 'nin üstündeysen)	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.)	Kalıtımsal 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).

VTE semptomları (Derin Ven Trombozu-DVT ve Pulmoner Emboli-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 (örn. geçici iskemik atak, inme) riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. ATE ölümcül olabilir.

ATE risk faktörleri

Arteriyel tromboembolik komplikasyon veya serebrovasküler olay riski, risk faktörleri olan KHK kullanan kadınlarda 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). 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).

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 üstündeyse)	Vücut kitle indeksi arttığında risk ciddi ölçüde artar. İlave risk faktörleri olan kadınlarda özellikle önemlidir.
Pozitif aile geçmişi (Hiçbir ebeveyn ya da kardeşte erken yaşlarda (örn. 50 yaşından genç) VTE görülmemişse.)	Kalıtımsal 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, kadınlar en kısa sürede tıbbi yardıma başvurmaları ve KHK kullandıklarını sağlık uzmanına bildirmek konusunda 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.

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) ile uyarılar (Bkz. Bölüm 4.4) 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.

Kadına ayrıca kullanma talimatını dikkatlice okuması ve verilen tavsiyelere uyması talimatı verilmelidir. Muayenenin niteliği ve sıklığı belirlenmiş uygulama kılavuzlarına dayanmalı ve kadına özel olarak uyarlanmalıdır.

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

Altta yatan durumlar için şüpheli tanısı konmamış vajinal kanama araştırılmalıdır.

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

Oral kontrasepsiyon kullanımını derhal kesme nedenleri:

Oral kontrasepsiyon kullanımını keserken, kontraseptif korumanın devam edebilmesi için hormonal olmayan kontrasepsiyon kullanılmalıdır.

1. Migrenli baş ağrılarının veya normal olmayan sıklıktaki/şiddetteki baş ağrılarının ilk kez ortaya çıkması veya mevcut olanların şiddetlenmesi.
2. Görmede veya işitmede ani bozulmalar veya diğer algı bozuklukları
3. Tromboz veya kan pıhtılaşması ilk belirtileri (örneğin, bacakta/bacaklarda olağan dışı ağrılar veya şişme, gözle görülür bir neden olmaksızın nefes alırken veya öksürürken bıçak gibi saplanan ağrılar). Göğüste ağrı veya sıkışma hissi
4. Elektif majör operasyondan (örn. abdominal, ortopedik), herhangi bir bacak ameliyatından, varisli damarlar veya uzun süreli hareketsizlik (örn. kazalar veya ameliyattan sonra) için tıbbi tedaviden altı hafta önce. Tam yürür hale geldikten sonra 2 hafta geçinceye kadar yeniden başlamayın. Acil cerrahi durumunda genellikle trombotik profilaksi endikedir, örn. subkutanöz heparin.
5. Sarılık başlangıcı, hepatit, tüm vücutta kaşıntı
6. Kan basıncında önemli artış
7. Şiddetli üst abdominal ağrı veya karaciğer büyümesi
8. Oral kontrasepsiyon veya gebelik sırasında kötüleşebildiği bilinen koşulların açık bir şekilde şiddetlenmesi (Bkz. Bölüm 4.4 'Diğer durumlar' içinde 'Gebelikte veya önceki KOK kullanımı sırasında kötüleşen durumlar').

Tümörler

Kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda yumurtalık, endometrial, rahim ağzı ve meme kanseri riskleri konusunda çok sayıda epidemiyolojik çalışma bildirilmiştir. Yüksek dozlu kombine oral kontraseptiflerin hem yumurtalık hem de endometrial kansere karşı önemli bir koruma sağladığı açıkça kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, düşük doz KOK'ların aynı seviyede koruyucu etki sağlayıp sağlamadığı açık değildir.

Meme Kanseri

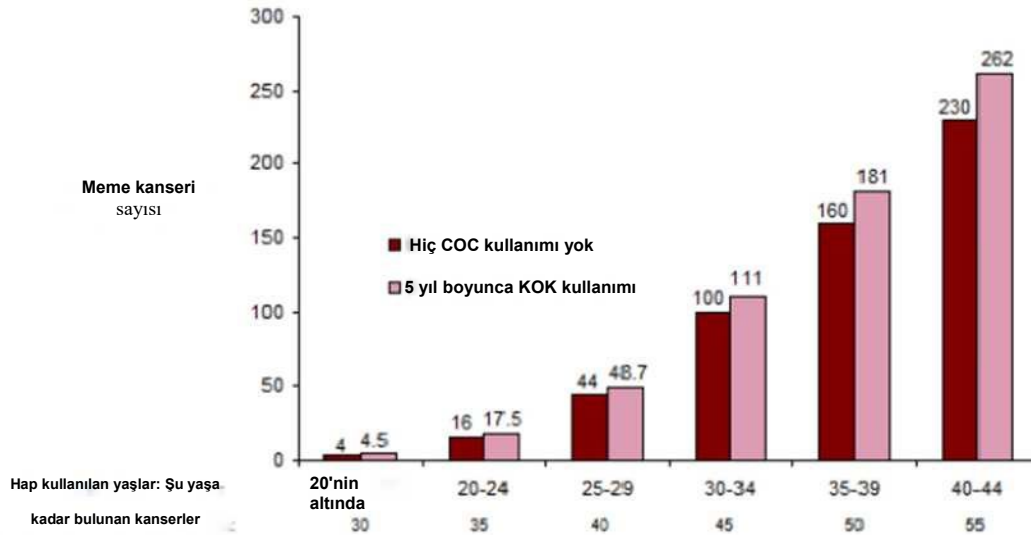
54 epidemiyolojik çalışmanın meta analizi sonucu halen KOK kullanan kadınlarda tanı konan meme kanseri bağıl riskinde hafif bir artış saptanmıştır (Bağıl risk =1.24). Bu artmış risk KOK'un kesilmesini takiben on yıl içinde azalarak kaybolmaktadır. Meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda nadir olduğundan, 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.

Meme kanseri, KOK kullanıyor olsun veya olmasın 40 yaşın altındaki kadınlarda nadirdir. Bu arka plan risk yaşla birlikte artsa da, halihazırda ve yakın zamanlı KOK kullanıcılarındaki fazladan meme kanseri teşhisi sayısı, genel meme kanseri riskine göre küçüktür (Bkz. çubuk grafik).

KOK kullanıcılarında meme kanseri için en önemli risk faktörü, kadınların KOK kullanımını bırakma yaşıdır. Kadınlar ilacı ne kadar geç yaşta keserse, o kadar daha fazla meme kanseri teşhisi konulmaktadır. Kullanım süresi daha az önemli olup KOK kullanımını kestikten sonraki 10 yıl boyunca fazladan risk kademeli olarak kaybolmaktadır. Öyle ki, görünüşe göre 10. yıl itibariyle fazladan risk kalmamaktadır.

Meme kanseri riskindeki olası artış kullanıcı ile tartışılmalı ve diğer bazı kanserlerin (örneğin, yumurtalık kanseri ve endometriyal kanser) gelişme riskine karşı önemli bir koruma sunduğuna dair kanıtlar dikkate alınarak, KOK'ların faydasıyla karşılaştırılmalıdır.

5 yıl KOK kullanan ve KOK kullanımını keseli en fazla 10 yıl olmuş 10.000 kadın başına düşen tahmini kümülatif meme kanseri teşhisi sayısı ile hiç KOK kullanmamış 10.000 kadında görülen meme kanserleri teşhisi sayısının karşılaştırması



Servikal Kanser

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, bariyer kontraseptif kullanımı dahil olmak üzere seksüel davranış) halen tartışılmaktadır.

Karaciğer Kanser

GİNERA'da bulunanlara benzer hormonal maddelerin kullanımının ardından izole vakalarda hayatı tehdit eden izole abdominal kanamalara neden olan nadir olarak iyi huylu, daha nadir olarak da kötü huylu karaciğer tümörleri gözlemlenmiştir. Ciddi üst abdominal şikayetler, karaciğer büyümesi veya intra-abdominal hemoraji emareleri meydana gelirse, ayırt edici tanıya karaciğer tümörü olasılığı dahil edilmelidir.

Diğer durumlar

Kombine oral kontraseptiflerin kullanımı sırasında bazı kronik hastalıkların zaman zaman kötüleşme olasılığı göz ardı edilemez.

Bilinen hiperlipidemiler

Hipertrigliseridemisi veya aile öyküsü olan kadınların KOK kullanımı sırasında pankreatit riski artabilir. Hiperlipidemisi olan kadınlar, daha fazla arteriyel hastalık riski altındadır (Bkz. Bölüm 4.4 ‘Dolaşım bozuklukları’). Bununla birlikte, rutin olarak KOK kullanan kadınların taranması uygun değildir.

Kan Basıncı

Hipertansiyon; inme ve miyokard enfarktüsü için bir risk faktörüdür (Bkz. Bölüm 4.4 ‘Arteriyel tromboembolik ile ilgili durumlar’). Her ne kadar KOK kullanan birçok kadında kan basıncında küçük artışlar bildirilmiş olsa da, klinik olarak ilgili artışlar nadirdir. Ancak, KOK kullanımı sırasında sürekli hipertansiyon gelişirse, normalde komplikasyonsuz hastalarda 160/100 mm Hg seviyesinde ve hedef organ hasarı, teşhis konmuş kardiyovasküler hastalık, diyabet veya kardiyovasküler risk faktörleri artmış hastalarda ise 140/90 mm Hg seviyesinde antihipertansif tedavi yapılmalıdır. KOK kullanımının devamıyla ilgili kararlar daha düşük BP seviyelerinde verilmelidir. Alternatif kontrasepsiyon önerilebilir.

Gebelikte veya önceki KOK kullanımı sırasında kötüleşen durumlar

Aşağıdaki durumların hem gebelik hem de KOK kullanımıyla ortaya çıktığı veya kötüleştiği bildirilmiştir. Kullanım sırasında aşağıdakilerden herhangi biri olursa, GİNERA'yı kesmek değerlendirilmelidir:

- kolestazla ilişkili sarılık ve/veya pruritus
- KOK'lar safra taşı oluşumu riskini artırabilir ve mevcut hastalığı kötüleştirebilir
- sistemik lupus eritematozus
- herpes gestasyones
- otoskleroz ile ilgili işitme kaybı
- orak hücre anemisi
- böbrek yetmezliği
- kalıtsal anjiyoödem
- gebelik veya önceki KOK kullanımı sırasında kadının yaşadığı yeni veya kötüleşen mevcut durumlar.

Anjiyoödem

Eksojen östrojenler, kalıtsal ve edinilmiş anjiyoödem semptomlarını indükleyebilir veya şiddetlendirebilir.

Karaciğer fonksiyonu bozuklukları

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.

Diyabet (vasküler tutulum olmadan)

Vasküler hastalığı olmayan insüline bağımlı diyabet hastaları KOK kullanabilir. Ancak, tüm diyabet hastalarının arteriyel hastalık riskinin yüksek olduğu ve bunun KOK reçete ederken dikkate alınması gerektiği unutulmamalıdır. Mevcut vasküler hastalığı olan diyabet hastalarında KOK kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). KOK'ların periferik insülin

direnci ve glukoz toleransı üzerinde etkisinin olma ihtimaline rağmen, düşük dozda KOK (0,05 mg etinilestradiolden az) kullanan diyabet hastalarında tedavi rejiminin değiştirilmesini gerektirecek hiçbir kanıt yoktur. Ancak, diyabet hastası kadınların KOK kullanımı sırasında dikkatli bir şekilde gözlemlenmesi gerekir.

Psikiyatrik Bozukluklar

Depresif ruh hali ve depresyon, hormonal kontraseptif kullanımının iyi bilinen istenmeyen etkileridir (Bkz. Bölüm 4.8).

Depresyon ciddi olabilir ve intihara meyilli davranış ve intihar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Kadınların, duygudurum değişiklikleri ve tedaviye başladıktan hemen sonra ortaya çıkan depresyon belirtileri durumunda doktorlarına başvurmaları önerilir.

Kloazma

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

Adet Değişiklikleri

Adet akışının azalması: Bu anormal değildir ve bazı hastalarda olması beklenir.

Aslında, daha önce yoğun adet yaşanan durumlarda faydalı bile olabilir.

Adet gecikmesi: Bazen çekilme kanaması hiç meydana gelmeyebilir. Tabletler doğru alınmışsa, gebelik olası değildir. İkinci paketin sonunda çekilme kanaması gerçekleşmezse, bir sonraki pakete geçmeden önce gebelik olasılığının elenmesi gerekir.

İntermenstrüel kanama: Özellikle ilk aylarda düzensiz kanama (lekelenme veya ani kanama) oluşabilir. Bu nedenle düzensiz kanamaların değerlendirmesi, ancak yaklaşık üç döngülük bir adaptasyon süresinden sonra anlamlıdır. Önceden düzenli olan döngülerden sonra kanama düzensizlikleri oluşursa veya devam ederse, hormonal olmayan nedenler göz önünde bulundurulmalı malignite veya gebeliği dışlamak için gereken testler yapılmalıdır. Bunlar arasında kürtaj da bulunabilir.

Bazı kadınlar, oral kontraseptiflerin kesilmesinden sonra bilhassa bu koşulların kullanımdan önce mevcut olduğu durumlarda amenore veya oligomenore yaşayabilir. Kadınlara bu olasılık hakkında bilgi verilmelidir.

Dolaşım bozuklukları ile ilgili advers etkilerin ortaya çıkma riski özellikle 35 yaş üzeri ve sigara içen kadınlarda yüksektir.

Laktoz:

Her bir tablet 37,230 mg laktoz içerir. Galaktozemi gibi ender bir kalıtsal tablo olan galaktoz intoleransı 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 tablet 19.660 mg sukroz içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükras-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Enzim İndükleyicileri

Mikromozal enzimleri indükleyen ilaçlar (özellikle sitokrom P450 3A4) ile arasındaki etkileşimler seks hormonu klerensinde artışa neden olabilir, bu durum da ara kanamaya ve/veya kontraseptif başarısızlığa yol açabilirler.

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.

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 kullanılmalıdır. Eğer bariyer yöntemi kullanılan dönem KOK kutusundaki tabletlerin bitiminden sonra devam ediyorsa, bir sonraki kutuya ara vermeden devam edilmelidir. Bu durumda, ikinci paketin sonuna kadar çekilme kanaması beklenmemelidir. Hasta, ikinci paketin bitiminden sonraki tablet kullanılmayan dönemde çekilme kanaması yaşamazsa, sonraki pakete devam etmeden önce gebelik olasılığının elenmesi gerekir.

Enzim indükleyicilerle uzun süreli tedavi alan kadınlar için, başka bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

Aşağıdakilerin KOK'larla klinik olarak anlamlı etkileşimlerinin olduğu gösterilmiştir:

Antikonvülsanlar: barbitüratlar (fenobarbital dahil), primidon, fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, topiramat.

Antibiyotikler/antifungaller: griseofulvin, rifampisin.

Bitkisel ilaçlar: St John's wort (kantaron - Hypericum perforatum)

Antiretroviral ajanlar: ritonavir, nelfinavir, nevirapin.

Not: Cinsiyet hormonlarının plazma konsantrasyonunu artırabilen başka antiretroviral ajanlar da vardır.

KOK klerensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri):

Azol antifungaller (örn. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidler (örn. 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, tizanidin, teofilin) ya da azalabilir (örn. lamotrigin).

Farmakodinamik etkileşimler

Hepatit C enfeksiyonları (HCV) tedavisi için ombitasvir, paritaprevir, ritonavir veya dasabuvir ve bunların ribavirinle veya ribavirinsiz kombinasyonlarını içeren tıbbi ürünler kullanan hastalarla yapılan klinik çalışmalar sırasında, normalin üst sınırının (ULN) 5 katından daha yüksek seviyede transaminaz (ALT) artışının meydana gelmesi, kombine oral kontraseptifler (KOK) gibi etinilestradiol içeren tıbbi ürünler kullanan kadınlarda önemli ölçüde daha sık görülmüştür. Ayrıca glecaprevir / pibrentasvir veya sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir ile tedavi gören hastalarda, KOK'lar gibi etinilestradiol içeren tıbbi ürünler kullanan kadınlarda ALT yükselmeleri gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.3).

Bu nedenle, GİNERA kullanıcıları, bu kombinasyon ilaç rejimleriyle tedaviye başlamadan önce alternatif bir kontrasepsiyon yöntemine (örneğin, sadece progestajenle kontrasepsiyon veya hormonal olmayan yöntemler) geçmelidir. GİNERA, bu kombinasyon ilaç rejimleri ile tedavi tamamlandıktan 2 hafta sonra yeniden başlatılabilir.

Diğer etkileşim şekilleri:

Laboratuvar Testleri

Oral kontraseptiflerin kullanılması, örn. kortikosteroid bağlayıcı globulin ve lipid/lipoprotein fraksiyonları, karbonhidrat metabolizması parametreleri ve koagülasyon ve fibrinoliz parametreleri gibi karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyonun biyokimyasal parametreleri dahil olmak üzere belirli laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Bu nedenle laboratuvar testleri istendiğinde, laboratuvar personeline oral kontraseptif kullanımı hakkında bilgi verilmelidir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye:

Gebelik kategorisi X.

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

GİNERA doğum kontrolü amacıyla kullanılmaktadır. Kullanıldığı sürece fertilitiyi engeller.

Gebelik dönemi:

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

GİNERA 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.

GİNERA kullanımına yeniden başlarken postpartum dönemi sırasında artan VTE riski dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4.)

Laktasyon dönemi:

GINERA'nın emzirme döneminde kullanılması üretilen süt hacminde azalmaya ve bileşiminde değişikliğe neden olabilir. Etkin maddelerin çok küçük bir miktarı sütle atılır. Bu miktar, çocuğu özellikle doğumdan sonraki ilk 6 hafta içinde etkiler. Emziren annelere, başka bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları önerilebilir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

GINERA bir KHK'dır. Kullanıldığı sürece fertiliteyi engeller.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GINERA'nın araç ve makine kullanma becerileri üzerinde bilinen bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

GINERA 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 reaksiyonlar ATE ve VTE'dir.

Pazarlama sonrası raporlanan advers reaksiyonlar**Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Kalıtsal ve edinilmiş anjiyoödem semptomlarının alevlenmesi

Sinir sistemi hastalıkları

Korenin alevlenmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Ülseratif kolit

Hepatobiliyer hastalıklar

Karaciğer fonksiyon bozuklukları

Deri ve deri altı doku bozuklukları:

Kloazma

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Azalmış adet kanaması, lekelenme, ani kanama, çekilme kanaması yoksunluğu, tablet sonrası amenore

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).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Sıvı tutulumu

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 tromboembolizm (VTE), arteriyel tromboembolizm (ATE)

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

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.

KOK kullanan kadınlarda bildirilen, “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümünde bahsi geçen ciddi advers olaylar:

- Venöz tromboembolik bozukluklar
- Arteriyel tromboembolik bozukluklar
- İnme (örneğin geçici iskemik atak, iskemik inme, hemorajik inme)
- Hipertansiyon
- Hipertrigliseridemi
- Karaciğer tümörleri (benign ve malign)

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. Ayrıca Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4.

Gebelikte veya önceki KOK kullanımı sırasında bildirilen kötüleşen durumlar

Kolestazla ilgili sarılık ve/veya kaşıntı; safra taşı oluşumu; sistemik lupus eritematozus; herpes gestasyonis; duyma kaybıyla ilişkili otoskleroz; crohn hastalığı; orak hücreli anemi; böbrek yetmezliği; kalıtsal anjiyoödem; porfiri; rahim ağzı kanseri.

KOK kullanan kadınlarda glukoz toleransındaki değişiklikler veya periferik insülin direnci üzerindeki etki bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımına bağlı bildirilen ciddi yan etki yoktur. Görülebilecek belirtiler, bulantı, kusma ve çekilme kanamasıdır. Çekilme kanaması, ilacı yanlışlıkla almaları halinde kız çocuklarında menarştan önce bile görülebilir. Antidotu yoktur ve tedavisi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Östrojenler ve progestojenler, fiks kombinasyonlar
ATC kodu: G03AA10

Etki mekanizması

Bu östrojen-progestojen kombinasyonu, luteinizan hormonun orta döngü artışını bastırarak yumurtlamayı inhibe etmek, rahim ağzı mukusunu dehidrasyon yoluyla koyultarak sperm için bir bariyer oluşturmak ve endometriyumu implantasyona kapalı hale getirmek suretiyle etki gösterir.

Ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışması (PASS) VTE tanısı sıklığının düşük östrojen dozlu (<50 mcg 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. Gestodenin mutlak biyoyararlanımı, uygulanan dozun %99'u olarak belirlenmiştir.

Dağılım:

Gestodenin belirgin dağılım hacmi 0,7 l/kg olarak belirlenmiştir. 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.

Bağıl dağılım (serbest, albümine bağlı, SHBG'ye bağlı) serumdaki SHBG konsantrasyonlarına bağlıdır. Bağlayıcı proteinin indüklenmesinin ardından, bağlanmamış ve albümine bağlı fraksiyonlar azalırken, SHBG'ye bağlı fraksiyon artar.

Biyotransformasyon:

Biyotransformasyon, steroid metabolizmasının bilinen yollarını takip eder. Bilinen farmakolojik olarak aktif metabolit bulunmamaktadır. Serumdan metabolik klerens oranı yaklaşık 0.8 ml/dak/kg olarak belirlenmiştir.

Eliminasyon:

Gestoden serum düzeyleri iki fazda azalır. Terminal dispozisyon fazı 12-15 saatlik bir yarılanma ömrü ile karakterize edilir. Gestoden, değişmemiş formda değil, yaklaşık 1 günlük bir yarılanma ömrü ile elimine edilen metabolitler olarak atılır. Gestoden metabolitleri yaklaşık 6: 4 olan idrar/safra oranında atılır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Günlük GİNERA uygulamasının tekrarlanması ardından, serumdaki gestoden konsantrasyonları 2.8 kat artmaktadır. Ortalama serum seviyeleri, tedavi döngüsünün ikinci yarısı boyunca ulaşılan kararlı durum koşullarında dört kat daha fazladır. Gestoden farmakokinetiği SHBG serum seviyelerinden etkilenir. GİNERA ile tedavi sırasında, ilk tedavi döngüsünde serum SHBG seviyelerinde üç katlık bir artış gözlemlenmiştir. Gestoden, SHBG'ye spesifik olarak bağlandığı için SHBG seviyelerindeki artışa neredeyse paralel olarak gestoden serum seviyelerinde artış oluşur. Üç tedavi döngüsünden sonra, döngü başına SHBG indüksiyonunun kapsamı artık değişmez.

Etinilestradiol

Emilim:

Oral olarak alınan etinilestradiol hızla ve tamamen emilir. GİNERA'nın alınmasının ardından 1,4 saat içinde 82 pg/ml'lik maksimum ilaç seviyesi konsantrasyonuna erişilir.

Dağılım:

Etinilestradiol için yaklaşık 5 L/kg'lık görünür dağılım hacmi ve serumdan yaklaşık 5 mL/dak/kg'lık metabolik bir klerens hızı belirlenmiştir. Etinilestradiol, serum albüminine yüksek düzeyde bağlanır ancak spesifik olarak bağlanmaz. Yaklaşık %2'lik ilaç seviyeleri bağlanmamış olarak kalır.

Biyotransformasyon:

Etinilestradiol, absorpsiyon ve ilk karaciğer geçişi sırasında metabolize olarak mutlak ve değişken oral biyoyararlanımı azalır.

Eliminasyon:

Etinilestradiol serum seviyeleri, 1-2 saat ve yaklaşık 20 saatlik yarı ömür ile karakterize iki aşamada düşer. Analitik nedenlere bağlı olarak bu parametreler ancak daha yüksek dozların uygulanmasından sonra hesaplanabilir.

Değişmeyen ilaç atılmaz. Etinilestradiol metabolitleri, yaklaşık 1 günlük bir yarı ömürle 4:6 olan idrar/safra oranında atılır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Serum ve günlük alım terminal dispozisyon evresinin yarılanma ömrüne göre, kararlı durum serum seviyelerine 3-4 gün sonra ulaşmakta olup, kararlı durum seviyeleri tekli bir doza kıyasla %30-40 daha yüksektir.

Laktasyon döneminde, günlük anne dozunun %0,02'si yenidoğana süt ile aktarılabilir.

Etinilestradiolün sistemik yararlanması, diğer ilaçlarca her iki yönde etkilenebilir. Bununla birlikte, yüksek dozlarda C vitamini ile etkileşim yoktur. Etinilestradiol, sürekli kullanım sırasında SHBG ve CBG'nin (kortikoid bağlayıcı globülin) hepatik sentezini indükler. Ancak SHBG indüksiyonunun kapsamı, kimyasal yapıya ve eşzamanlı olarak uygulanan progestojenin dozuna göre değişir. GİNERA ile tedavi sırasında, serumdaki SHBG konsantrasyonları, 69 nmol/L'den başlayıp birinci döngüde 198 nmol/L'ye ve üçüncü döngüde 210 nmol/L'e yükselmiştir. Serum CBG konsantrasyonları 37 µg/ml'den başlayıp ilk döngüde 85 µg/ml'ye çıkmış ve bundan sonra sabit kalmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Diğer kontraseptif steroidlerle olduğu gibi etinilestradiol ve gestoden kombinasyonu, sıçan karaciğerinde artan neoplastik nodül insidansı ile ilişkilidir. Bunun insanla ilişkisi bilinmemektedir. Uzun süreli oral kontraseptif kullananlarda nadiren kötü huylu karaciğer tümörleri bildirilmiştir.

İlacı reçete eden ilgilendirebilecek ve KÜB'ün diğer ilgili bölümlerine henüz dahil edilmemiş olan başka klinik öncesi güvenlik verisi mevcut değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz (sıgır kaynaklı)
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

Geçerli değil.

6.2. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği:

21 tabletlik 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 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