

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

QLAIRISTA® film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde (ler):

Hormon içeren 26 adet ve hormon içermeyen 2 adet film kaplı tablet, aşağıdaki sırayla ambalajda bulunmaktadır;

Her biri 3 mg estradiol valerat içeren 2 adet koyu sarı renkli tablet,

Her biri 2 mg estradiol valerat ve 2 mg dienogest içeren 5 adet kırmızı renkli tablet,

Her biri 2 mg estradiol valerat ve 3 mg dienogest içeren 17 adet açık sarı renkli tablet,

Her biri 1 mg estradiol valerat içeren 2 adet koyu kırmızı renkli tablet.

2 adet beyaz film kaplı tablet (hormon içermeyen).

Yardımcı maddeler:

QLAIRISTA ambalajında bulunan 5 farklı formülasyondaki tabletlerin her biri farklı miktarlarda laktoz monohidrat içermektedir;

Koyu sarı renkli tabletlerin her biri 48.360 mg, kırmızı renkli tabletlerin her biri 47.360 mg, açık sarı renkli tabletlerin her biri 46.360 mg, koyu kırmızı renkli tabletlerin her biri 50.360 mg, plasebo tabletlerin her biri ise 52.1455 mg laktoz monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Hormon içeren tabletler koyu sarı, kırmızı, açık sarı ve koyu kırmızı renkte, bikonveks, yuvarlak tabletlerdir ve bir yüzlerinde eşkenar bir altıgen içinde sırasıyla 'DD', 'DJ', 'DH' ya da 'DN' baskıları yer almaktadır.

Hormonsuz tabletler beyaz, bikonveks, yuvarlak tabletlerdir ve bir yüzünde eşkenar bir altıgen içinde 'DT' baskısı yer almaktadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Oral kontrasepsiyon.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tabletler kutunun üzerinde belirtilen sırayla, her gün günün aynı saatinde, yeterli miktarda su ile alınmalıdır. Tabletler sürekli olarak alınacaktır. Birbirini izleyen 28 gün boyunca her gün, günde bir tablet alınacaktır. Önceki kutudaki son tabletin alındığı günün ertesi günü, bir sonraki kutuya başlanır. Çekilme kanaması genellikle kutudaki son tabletler alınırken başlar ve bir sonraki kutuya başlamadan önce bitmemiş olabilir. Bazı kadınlarda kanama, yeni bir kutunun ilk tabletleri alındıktan sonra başlar.

Uygulama şekli:

Kombine oral kontraseptifler uygun biçimde alındığında başarısızlık oranı yaklaşık yılda %1'dir. Başarısızlık oranı hapların unutulması ya da düzgün kullanılmaması durumunda artar.

Önceki ayda hormonal kontraseptif kullanılmamış ise:

Tablet alımına doğal siklusun (menstrüel kanamanın) birinci gününde başlanmalıdır.

Kombine hormonal kontraseptif (KOK), vajinal halka ya da transdermal flasterden geçiş yapılması:

QLAIRISTA'ya, önceki KOK'unun hormon içeren son tabletinden sonraki gün başlanmalıdır. Öncesinde vajinal halka ya da transdermal bant kullanılmış olması durumunda, QLAIKISTA'ya bunların çıkarıldığı gün başlanmalıdır.

Sadece progesteron yönteminden (minipil, enjeksiyon, implant), ya da progesteron salımlı intrauterin sistemden (IUS) geçiş yapılması:

Minipilden herhangi bir gün geçiş yapılabilir. İmplanttan ya da İUS'ten bunların çıkarıldığı gün, enjektabl bir üründen ise bir sonraki enjeksiyonun yapılacağı gün geçiş yapılır. Ancak bütün bu durumlarda, tablet almaya başladıktan sonraki ilk 9 gün boyunca, ek olarak bir bariyer metodu kullanılması istenmelidir.

İlk trimesterde gerçekleşen abortustan sonra:

Derhal tablet alımına başlanabilir. Bu durumda ek kontraseptif önlemler alınması gerekli değildir.

Doğumdan sonra başlanılacak ise veya ikinci trimesterde gerçekleşen abortustan sonra: Bebeklerini emzirenler için "4.6 Gebelik ve laktasyon" bölümüne bakınız.

Doğumdan veya ikinci trimester abortusundan sonraki 21-28. günlerde başlanılmalıdır. Daha sonra başlanması durumunda, tablet almaya başladıktan sonraki ilk 9 gün boyunca, ek olarak bir bariyer metodu kullanılması istenmelidir. Ancak cinsel ilişki gerçekleşmiş ise, KOK kullanmaya başlamadan önce gebelik dışlanmalıdır, ya da ilk menstrüel periyoduna kadar beklenmelidir.

Tablet alınması unutulduğunda yapılacaklar:

Alınması unutilan hormon içermeyen beyaz tablet ise önemsenmeyebilir. Ancak, hormonsuz tablet döneminin istemeden uzatılmasından kaçınmak için, unutilan bu tabletler atılmalıdır.

Gastrointestinal rahatsızlıklar durumunda öneriler:

Şiddetli gastrointestinal rahatsızlıklar durumunda, emilim tam olmayabilir ve ek kontraseptif önlemlere gerek duyulabilir.

Hormon içeren tablet alındıktan 3-4 saat içinde kusma olursa, unutilan tabletlere ilişkin tavsiyeler geçerli olacaktır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Eğer olağan tablet alım programı değiştirilmek istenmiyorsa, gerekli olan ekstra tablet, başka bir paketten alınarak yutulmalıdır.

Aşağıdaki tavsiyeler yalnızca unutilan hormon içeren tabletler içindir:

Eğer tablet alınması unutulmuş süre 12 saatten kısa ise, kontraseptif korunmada azalma söz konusu değildir. Hatırlanır hatırlanmaz tablet alınmalı; ve sonraki tabletler olağan zamanlarında alınmaya devam edilmelidir.

Eğer tablet alınması için unutulmuş süre 12 saatten uzun ise, kontraseptif korunmada azalma olabilir. Aynı anda iki tablet birden alma anlamına gelse bile, hatırlanır hatırlanmaz tablet alınmalıdır. Daha sonraki tabletler ise olağan zamanlarında alınmaya devam edilmelidir. Siklusun tablet alınması unutulmuş günlerine bağlı olarak (ayrıntılar için aşağıdaki tabloya bakınız), aşağıda verilen prensipler doğrultusunda yedek kontraseptif önlemler alınmalıdır (örn. kondom gibi bir bariyer metodu).

GÜN	Renk Estradiol valerat (EV) / dienogest (DNG) miktarı	Bir tabletin alınması 12 saatten uzun süreyle unutulduğunda izlenmesi gereken prensipler:
1 – 2	Koyu sarı tabletler (3.0 mg EV)	- Unutulmuş tablet derhal, bir sonraki tablet ise olağan zamanında alınır (bu aynı gün iki tablet alınması anlamına gelse bile) - Tabletler olağan şekilde alınmaya devam edilir - Sonraki 9 gün süreyle ek kontrasepsiyon uygulanır
3 – 7	Kırmızı tabletler (2.0 mg EV + 2.0 mg DNG)	
8 – 17	Açık sarı tabletler (2.0 mg EV + 3.0 mg DNG)	
18 – 24	Açık sarı tabletler (2.0 mg EV + 3.0 mg DNG)	- Kullanılan paket atılır ve yeni bir pakete başlanarak ilk tableti alınır - Tabletler olağan şekilde alınmaya devam edilir - Sonraki 9 gün süreyle ek kontrasepsiyon uygulanır
25 – 26	Koyu kırmızı tabletler (1.0 mg EV)	- Unutulmuş tablet derhal, bir sonraki tablet ise olağan zamanında alınır (bu aynı gün iki tablet alınması anlamına gelse bile) - Ek kontrasepsiyon gerekli değildir
27 – 28	Beyaz tabletler (Plasebo)	- Unutulmuş tablet atılır ve tabletler olağan şekilde alınmaya devam edilir - Ek kontrasepsiyon gerekli değildir

Herhangi bir gün içerisinde ikiden fazla tablet alınmamalıdır.

Eğer yeni bir pakete başlanması unutulmuşsa, veya paketin 3 – 9. günlerindeki tabletlerin alınması unutulmuş ise, gebe kalınmış olunabilir (unutma olayından önceki 7 gün içerisinde cinsel ilişkide bulunması durumunda). Unutulmuş tablet sayısı ne kadar fazla ise (3 – 24. günler arasındaki iki kombine hormon içerenler arasından) ve unutulmuş tabletler hormon-içermeyen fazına ne kadar yakınsa, gebelik riski o ölçüde yüksektir.

Eğer tablet alınması unutulmuşsa ve daha sonra paketin bitiminde / yeni paketin başlangıcında çekilme kanaması olmamış ise, gebelik olasılığı göz önünde tutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek Yetmezliği:

QLAIRISTA böbrek yetmezliği olan hastalarda özel olarak çalışılmamıştır. Mevcut veriler bu hasta popülasyonunda tedavi değişikliği yapılmasına ilişkin veri sağlamamıştır.

Karaciğer Yetmezliği:

QLAIRISTA şiddetli karaciğer hastalığı olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Pediyatrik popülasyon:

QLAIRISTA yalnızca menarştan sonra endikedir.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda kullanımı yoktur. QLAIRISTA'nın menopozdan sonra endikasyonu yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Kombine oral kontraseptifler (KOK) aşağıda belirtilen tabloların herhangi birisinin varlığında kullanılmamalıdır. KOK kullanımı sırasında bu tablolardan herhangi biri ilk kez ortaya çıkarsa, ilaç derhal kesilmelidir.

- Halen ya da geçmişinde venöz ya da arteriyel trombotik/tromboembolik olaylar (örn. derin ven trombozu, pulmoner embolizm, miyokard enfarktüsü) ya da serebrovasküler olay varlığı;
- Halen ya da özgeçmişinde tromboz öncesi bir tablonun bulunması (örn. geçici iskemik atak, anjina pektoris);
- Kontrendikasyon meydana getirebilecek venöz ya da arteriyel tromboza yönelik ağır bir risk faktörü veya çok sayıda risk faktörleri (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri);
- Fokal nörolojik semptomlarla birlikte migren öyküsü;
- Vasküler tutulum ile birlikte diabetes mellitus;
- Şiddetli karaciğer hastalığı ve karaciğer fonksiyon testlerinin henüz normale dönmemiş olması;
- Halen ya da özgeçmişinde karaciğer tümörü varlığı (benign veya malign);
- Seks steroidlerinden etkilenen malignitelerin (örn. genital organlarda ya da memelerde) bulunması veya böyle bir malignite kuşkusu;
- Tanısı konulmamış vajinal kanama;
- Gebelik varlığı veya şüphesi;
- Etkin maddelere ya da yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Aşağıda sözü edilen tablolardan/risk faktörlerinden herhangi biri bulunuyorsa, ilaç kullanma kararı verilmeden önce, KOK kullanımının yararları her kadın bireydeki olası risklere karşı tartılmalı ve konu kadın ile de görüşülmelidir. Bu tablo ya da risk faktörlerinden herhangi birinin ağırlaşması, alevlenmesi, ya da ilk kez ortaya çıkması durumunda kadın doktoruna başvurmalıdır. Doktor daha sonra KOK kullanımının kesilip kesilmeyeceğine karar vermelidir.

Estradiol/estradiol valerat içeren KOK'ların etkilerine yönelik epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Aşağıdaki bütün uyarılar ve önlemler, etinilestradiol içeren KOK'lara ilişkin klinik ve epidemiyolojik verilerden alınmıştır. Bu uyarılar ve önlemlerin QLAIRISTA için geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

Dolaşım bozuklukları:

QLAIRISTA kullanımındaki VTE riski güncel olarak bilinmemektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda, etinil estradiol içeren KOK kullanımı ile, miyokard enfarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner embolizm ve serebrovasküler olay gibi arteriyel ve venöz trombotik ve tromboembolik hastalık riskinde artış arasında bir bağlantının varlığı gösterilmiştir. Bu olaylar ender olarak ortaya çıkarlar.

Venöz tromboembolizm riski, ilk kullanım yılında en yüksek düzeydedir. Bu risk artışı ilk olarak bir KOK başlanması, aynı KOK ya da farklı bir KOK ile tekrar tedaviye başlanması (en az 4 hafta aradan sonra) sırasında mevcuttur. Geniş ölçekli, prospektif ve 3 kollu bir çalışma verileri bu risk artışının esas olarak ilk 3 ayda mevcut olduğunu ileri sürmektedir.

Düşük doz östrojen (< 50 µg etinilestradiol) içeren KOK kullanlarda toplam venöz tromboembolizm (VTE) riski, gebe olmayan ve KOK kullanmayanlara göre 2-3 kat artmıştır; gebelik ve doğum ile ilişkili riskten ise daha düşüktür.

VTE yaşamı tehdit edebilir ya da ölümcül sonuçlanımlı olabilir (olguların %1-2'sinde).

Derin ven trombozu ve/veya pulmoner embolizm şeklinde ortaya çıkan venöz tromboembolizm (VTE), bütün KOK'ların kullanımı esnasında oluşabilmektedir.

KOK kullananlarda son derecede ender olarak diğer kan damarlarında, örn. hepatik, mezenterik, renal, serebral ya da retinal venler ve arterlerde tromboz olduğu bildirilmiştir. Bu olayların KOK kullanımıyla ilişkili olup olmadığı konusunda bir uzlaşma bulunmamaktadır.

Derin ven trombozu (DVT) semptomları: tek taraflı bacakta ya da bacakta ven boyunca şişlik; yalnızca ayakta dururken ya da yürürken hissedilebilen ağrı ya da hassasiyet, etkilenen bacakta sıcaklık artışı; bacakta kızarıklık ya da renk değişikliği.

Pulmoner embolizm (PE) semptomları: ani başlangıçlı açıklanamayan nefes darlığı ya da hızlı solunum; kanlı olabilen ani öksürük; derin solunum ile artabilen keskin göğüs ağrısı; anksiyete duygusu; şiddetli sersemlik ve baş dönmesi; hızlı ya da düzensiz kalp atımı. Bu semptomlardan bazıları (örn. "nefes darlığı", "öksürük") özgün semptomlar olmayıp daha yaygın ve daha az ciddi olan olaylar (örn solunum yolu enfeksiyonu) olarak yorumlanabilir.

Arteriyel tromboembolik olay serebrovasküler olay, vasküler oklüzyon ya da miyokard enfarktüsünü (MI) içerir. Serebrovasküler olay semptomları: özellikle vücudun tek tarafında olmak üzere yüz, kol ya da bacakta ani duyu kaybı ya da güçsüzlük; ani konfüzyon, konuşma ya da anlama güçlüğü; bir ya da iki gözde ani görme bozukluğu; ani yürüme bozukluğu, baş dönmesi, denge ya da koordinasyon kaybı; nedeni bilinmeyen ani, şiddetli ya da uzun süren baş ağrısı; nöbet ile birlikte ya da nöbet olmaksızın bilinç kaybı ya da baygınlık. Diğer vasküler oklüzyon belirtileri bir ekstremitede ani ağrı, şişlik ve hafif mavi renk alması; akut abdomen.

MI semptomları göğüs, kol ve göğüs kemiği arkasında ağrı, rahatsızlık, basınç, ağırlık, sıkışma ya da doluluk hissi; sırt, çene, boğaz, kol ve mideye yayılan rahatsızlık; tokluk, hazımsızlık ya da gaz hissi; terleme, bulantı, kusma ya da baş dönmesi; hızlı ve düzensiz kalp atımı.

Arteriyel tromboembolik olaylar yaşamı tehdit edebilir ya da ölümcül sonuçlanımlı olabilir.

Venöz ya da arteriyel trombotik/tromboembolik olaylar veya serebrovasküler olay riski, aşağıdaki faktörlerle birlikte artmaktadır:

- Artan yaş,
- Obezite (vücut kütle indeksi 30 kg/m^2 'nin üzerinde),
- Pozitif aile öyküsü (kardeş ya da ebeveynlerde göreceli olarak erken bir yaşta venöz ya da arteriyel tromboembolizm). Eğer herediter bir predispozisyondan kuşulanılıyorsa, kadın KOK kullanma kararından önce bir uzmana yönlendirilmelidir,
- Uzun süreli immobilizasyon, majör cerrahi, bacaklardaki herhangi bir cerrahi girişim, ya da majör travma. Böyle durumlarda KOK kullanımının kesilmesi (elektif cerrahi durumunda en az dört hafta öncesinden) ve tam remobilizasyondan iki hafta sonrasına kadar yeniden başlanmaması önerilmektedir.
- Sigara kullanımı (KOK kullanmak isteyen 35 yaş üzeri kadınlara kesinlikle sigara kullanmamaları yönünde tavsiyede bulunulmalıdır)
- Dislipoproteinemi,
- Hipertansiyon,
- Migren
- Valvüler kalp hastalığı,
- Atrial fibrilasyon,

Variköz venlerin ve yüzeysel tromboflebitin, venöz tromboembolizmdeki olası rolü konusunda uzlaşa bulunmamaktadır.

Puerperiumda tromboembolizm riskinin arttığı dikkate alınmalıdır (bkz. "4.6 Gebelik ve laktasyon").

Dolaşım sistemindeki advers olaylarla ilişkilendirilmiş olan diğer tıbbi tablolar arasında diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, hemolitik üremik sendrom, kronik enflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit) ve orak hücreli anemi bulunmaktadır.

KOK kullanımı sırasında migren sıklığı ya da şiddetinde artış (bir serebrovasküler olayın prodromu olabilir), KOK'un derhal kesilmesi için bir neden oluşturabilir.

Venöz ya da arteriyel tromboz için herediter veya edinilmiş predispozisyonun göstergesi olabilecek biyokimyasal faktörler, aktive protein C (APC) direnci, hiperhomosisteinemi, antitrombin-III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği ve antifosfolipid antikorlarını (antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanı) içermektedir.

Doktor risk/yarar oranına karar verirken, belirli bir tabloda verilen uygun tedavinin ilişkili tromboz riskini azaltabileceğini ve gebelikle ilişkili riskin, düşük doz KOK (<0.05 mg etinilestradiol) ile ilişkili riskten daha yüksek olduğunu dikkate almalıdır.

Tümörler:

Serviks kanseri için en önemli risk faktörü, kalıcı HPV enfeksiyonudur. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda uzun süreli KOK kullanımının, artmış olan bu riski daha da artırabileceğine işaret edilmiştir; ancak bu bulgunun diğer bazı sonuca ulaşmayı güçleştirici faktörlere (örn. servikal tarama ve bariyer kontraseptiflerinin kullanımını da içeren cinsel davranışlar) ne ölçüde bağlı olduğu konusunda tartışmalar devam etmektedir.

Elli dört epidemiyolojik çalışma üzerinde yürütülen bir meta analizde, halen KOK kullanan kadınlarda meme kanseri tanısı konulma relatif riskinde hafif bir artış (RR = 1.24) olduğu bildirilmiştir. Bu risk fazlalığı, KOK kullanımı kesildikten sonraki 10 yıl içerisinde aşamalı olarak kaybolmaktadır. Kırk yaş altındaki kadınlarda meme kanseri ender olduğu için, halen KOK kullanmakta olan ya da yakınlarında kullanmış olan kadınlardaki fazla meme kanseri tanısı sayısı, genel meme kanseri riskine kıyasla küçüktür. Bu çalışmalar nedenselliğe yönelik veri sağlamamaktadır. Gözlenen risk artışı paterni, KOK kullanıcılarında meme kanseri tanısının daha erken konulmasına, KOK'ların biyolojik etkilerine ya da bu ikisinin bir kombinasyonuna bağlı olabilir. Yaşamlarının herhangi bir döneminde KOK kullananlarda tanısı konulan meme kanseri, hiç kullanmamış kadınlarda tanısı konulanlardan, klinik olarak daha az ilerlemiş olma eğilimindedir.

KOK kullananlarda ender olgular şeklinde benign karaciğer tümörleri ve çok daha ender olarak malign karaciğer tümörleri bildirilmiştir. İzole olgularda bu tümörler, yaşamı tehdit edici intraabdominal kanamalara yol açmıştır. KOK almakta olan kadınlarda şiddetli üst abdominal ağrı, karaciğer büyümesi ya da intraabdominal kanama bulguları ortaya çıkarsa, ayırıcı tanıda karaciğer tümörü göz önünde bulundurulmalıdır.

Malign tümörler yaşamı tehdit edebilir ya da ölümcül sonuçlanımlı olabilir.

Diğer tablolar:

Hipertrigliseridemi olan veya aile özgeçmişinde bu tablonun bulunduğu kadınlarda, KOK kullanırken pankreatit riski artabilir.

KOK almakta olan çok sayıda kadında kan basıncında küçük artışlar bildirilmiş olmakla birlikte, klinik önem taşıyan artışlar enderdir. Ancak KOK kullanımı sırasında klinik olarak belirgin ve kalıcı bir hipertansiyon gelişirse, doktor için uygun yaklaşım KOK'un kesilerek hipertansiyonun tedavi edilmesidir. Antihipertansif tedavi ile normotansif değerler elde ediliyorsa, uygun olduğu düşünülen durumlarda, KOK yeniden başlatılabilir.

Aşağıdaki tabloların hem gebelik hem de KOK kullanımı sırasında ortaya çıktığı ya da kötüleştiği bildirilmiştir, ancak KOK kullanımı ile aradaki ilişkiye yönelik veriler kesin değildir; kolestaza bağlı sarılık ve/veya pruritus; safra taşı oluşumu; porfiri, sistemik lupus eritematozus; hemolitik üremik sendrom; Sydenham koresi; herpes gestasyonis; otoskleroza bağlı işitme kaybı.

Herediter anjiyoödem olan kadınlarda, eksojen östrojenler anjiyoödem semptomlarını indükleyebilir veya alevlendirebilir.

Akut ya da kronik karaciğer fonksiyon bozuklukları, KOK kullanımının karaciğer fonksiyonu göstergeleri normale dönüncüye kadar durdurulmasını gerektirebilir. İlk kez bir gebelik esnasında

veya önceki bir seks steroidi kullanımı sırasında ortaya çıkmış olan kolestatik sarılığın nüksetmesi, KOK'un kesilmesini gerektirir.

KOK'lar periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerinde etkili olabilmekle birlikte, düşük dozlu (<0.05 mg etinilestradiol içeren) KOK kullanan diyabetiklerde terapötik rejimin değiştirilmesi ihtiyacına yönelik kanıt bulunmamaktadır. Ancak diyabetik kadınlar KOK kullanımı sırasında dikkatle gözlenmelidir.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit KOK kullanımıyla ilişkili bulunmuştur.

Özellikle öyküsünde kloazma gravidarum olan kadınlarda, zaman zaman kloazma ortaya çıkabilir. Kloazma eğilimi taşıyan kadınlar, KOK kullanırken güneşe maruz kalmaktan veya ultraviyole radyasyondan kaçınmalıdır.

Laktoz:

QLAIRISTA ambalajında bulunan 5 farklı formülasyondaki tabletlerin her biri farklı miktarlarda laktoz monohidrat içermektedir;

Koyu sarı renkli tabletlerin her biri 48.360 mg, kırmızı renkli tabletlerin her biri 47.360 mg, açık sarı renkli tabletlerin her biri 46.360 mg, koyu kırmızı renkli tabletlerin her biri 50.360 mg, plasebo tabletlerin her biri ise 52.1455 mg laktoz monohidrat içerir.

Galaktozemi gibi ender bir kalıtsal tablo olan galaktoz intoleranslı hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

Tıbbi muayene/konsültasyon:

KOK uygulaması başlatılmadan ya da verilen bir aradan sonra yeniden başlatılmadan önce, tam bir tıbbi öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Bu işlemlere kontrendikasyonlar (bkz. "4.3 Kontrendikasyonlar") ve uyarılar (bkz. "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri") rehberlik etmeli ve periyodik olarak tekrarlanmalıdır, Periyodik tıbbi değerlendirmeler de önem taşır, çünkü kontrendikasyonlar (örn. geçici iskemik atak) ya da risk faktörleri (örn. ailede venöz ya da arteriyel tromboz öyküsü) ilk kez KOK kullanımı esnasında ortaya çıkabilir. Bu değerlendirmelerin sıklığı ve niteliği, yerleşik uygulama kılavuzlarına dayalı olarak belirlenmeli, ve kadın bireyin kendi özel durumuna adapte edilmelidir; ancak genel olarak kan basıncı, memeler, abdomen ve servikal sitoloji dahil pelvik organ incelemelerine özellikle yer verilmelidir.

Oral kontraseptiflerin HIV enfeksiyonu (AIDS) ve diğer cinsel yoldan bulaşan hastalıklara karşı koruma sağlamadığı kadınlara anlatılmalıdır.

Etkinlikte azalma:

KOK'ların etkinliği aşağıdaki olaylar sonucunda azalabilir; alınması unutulmuş hormon içeren tabletler (bkz. "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli/Tablet alınması unutulduğunda yapılacaklar"), hormon içeren tabletlerin alındığı sırada gastro-intestinal bozukluklar (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / Gastrointestinal rahatsızlıklar durumunda öneriler") veya eşzamanlı alınan diğer ilaçlar (bkz. "4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri").

Siklus kontrolü:

Bütün KOK'larla birlikte, özellikle ilk kullanım aylarında, düzensiz kanamalar (leke tarzı kanamalar ya da ara kanamaları ortaya çıkabilir. Bu nedenle herhangi bir düzensiz kanama için yapılacak olan değerlendirme, ancak üç siklus civarında bir adaptasyon süresinden sonra anlamlı olacaktır.

Eğer kanama düzensizliği kalıcı olursa ya da önceleri normal olan sıkluslardan sonra ortaya çıkarsa, bu durumda hormonal olmayan nedenler dikkate alınmalıdır ve malignite ya da gebeliği dışlamak amacıyla gerekli diyagnostik işlemlerin yapılması endikedir. Bu işlemler kürtajı da içerebilir.

Bazı kadınlarda çekilme kanaması hormon içermeyen beyaz tablet fazında gerçekleşmeyebilir. Eğer KOK "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli"nde açıklandığı şekilde alınmış ise, kadının gebe kalma olasılığı pek bulunmamaktadır. Ancak gerçekleşmeyen ilk çekilme kanamasından önce KOK bu talimatlar doğrultusunda alınmamışsa, veya üst üste iki kez çekilme kanaması gerçekleşmemiş ise, KOK kullanımına devam etmeden önce gebelik bertaraf edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Not: Potansiyel etkileşimlerin belirlenmesi için eşzamanlı ilaçların ürün bilgilerine başvurulmalıdır.

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Diğer tıbbi ürünlerin QLAIRISTA ile etkileşimleri:

Oral kontraseptiflerin diğer ilaçlarla (enzim indükleyiciler, bazı antibiyotikler) etkileşimleri ara kanamalar ve/veya kontraseptif başarısızlığı ile sonuçlanabilir. Mikrozomal enzim indükleyici ilaçlar ya da antibiyotikler ile tedavi edilmekte olan kadınlar, KOK'un yanı sıra geçici olarak bir bariyer yöntemi kullanmalı veya başka bir doğum kontrol yöntemi seçmelidir. Bariyer yöntemi, ilaçlar birlikte uygulandığı sürece ve uygulama bittikten sonraki 28 gün boyunca devam ettirilmelidir.

Genellikle 2-3 hafta süreyle maksimal enzim uyarılması izlenmemekte ancak daha sonra ilaç tedavisinin kesilmesini takip eden en az 4 hafta boyunca devam edebilmektedir.

KOK etkinliğini azaltan maddeler (enzim indükleyen ilaçlar ve antibiyotikler)

Enzim indüksiyonu (hepatik metabolizma artışı): Mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçlar (örn. fenitoin, barbitüratlar, pirimidon, karbamazepin, rifampisin, ve muhtemelen okskarbazepin, topiramet, felbamat, griseofulvin ve St. John bitkisi içeren ürünler) ile etkileşim olabilir ve seks hormonlarının klerensinde artışla sonuçlanabilir.

Yukarıda belirtilen tıbbi ürün sınıflarından herhangi biriyle veya rifampisin dışında bireysel etkin maddelerle kısa süreli tedavi alan kadınlar (bir haftaya kadar) eşzamanlı ilaç kullanımı süresince ve bunların bırakılmasından sonraki 14 gün boyunca ve geçici olmak üzere KOK'a ilave olarak bir bariyer metodu kullanılmalıdır.

CYP 3A4 indükleyicisi rifampisinin etkisi sağlıklı postmenopozal kadınlarda incelenmiştir. Rifampisinin estradiol valerat/dienogest tablet ile birlikte uygulanması, dienogest ve estradiolün kararlı durum konsantrasyonları ve sistemik ilaç maruziyetinde anlamlı azalmalara yol açmıştır.

Dienogest ve estradiolün kararlı durumdaki sistemik maruziyetleri, EAA (0-24 saat) olarak ölçüldüğü şekilde, sırasıyla %83 ve %44 oranında azalmıştır.

Hepatik enzim uyaran etkin maddelerle kronik tedavi alan kadınlara, hormonal olmayan, güvenilir bir diğer doğum kontrol yöntemi önerilmektedir.

HIV proteaz (örn. ritonavir) ve non-nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri (örn. nevirapin) ve bunların kombinasyonlarının da karaciğer metabolizmasını etkileme potansiyeline sahip oldukları bildirilmiştir.

Antibiyotikler (enterohepatik dolaşımın etkilenmesi): Bazı klinik raporlarda, belirli antibiyotik ajanlar verildiğinde (örn. penisilinler, tetrasiklinler), östrojenlerin enterohepatik dolaşımlarının azalabildiği ve bunun da estradiol konsantrasyonlarını azaltabildiği bildirilmiştir.

Kombine hormonal kontraseptiflerin metabolizması ile etkileşen maddeler (enzim inhibitörleri)

Dienogest bir sitokrom P450 (CYP) 3A4 maddesidir.

Azol antifungaller (örn. ketokonazol), simetidin, verapamil, makrolidler (örn. eritromisin), diltiazem, antidepresanlar ve greyfurt suyu gibi bilinen CYP3A4 inhibitörleri dienogest plazma düzeyini artırabilir.

CYP3A4 inhibitörlerinin (ketokonazol, eritromisin) etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, kararlı durum dienogest ve estradiol plazma düzeyleri yükseldiği izlenmiştir. Klinik Araştırma Raporu A30020: Sağlıklı postmenopozal kadınlarda ketokonazol ve eritromisinin SH T00658M (2 mg estradiol valerat ve 3 mg dienogest) kararlı durum farmakokinetiği üzerindeki etkisinin değerlendirildiği açık etiketli, iki gruplu, tek sekanslı, tek taraflı çapraz geçiş çalışması. Çalışma 308862. Güçlü inhibitör ketokonazol ile birlikte uygulama, dienogest kararlı durum EAA (0-24 saat) düzeyinde %186, estradiolde ise %57 artışa yol açmıştır. Orta derecede bir inhibitör olan eritromisin ile birlikte uygulandığında, dienogest ve estradiolün kararlı durum EAA (0-24 saat) düzeyleri, sırasıyla %62 ve %33 artmıştır.

QLAIRISTA'nın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri:

Oral kontraseptifler belirli başka ilaçların (örn. lamotrigin) metabolizmasını etkileyebilir ve sonuçta plazma konsantrasyonlarında yükselme veya azalmaya neden olabilirler.

Nifedipin farmakokinetiğinin 2 mg dienogest + 0.03 mg etinil östradiol uygulamasından etkilenmemesi CYP enzimlerinin terapötik dozdaki QLAIRISTA tarafından inhibe edilmesinin muhtemel olmadığını gösteren *in vitro* çalışmaların sonuçlarını doğrulamaktadır.

Laboratuvar testleri:

Kontraseptif steroidlerin kullanımı belirli laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Karaciğer, tiroid, adrenal ve böbrek fonksiyonlarının biyokimyasal parametreleri; kortikosteroid bağlayıcı globülin ve lipid/lipoprotein fraksiyonları gibi (taşıyıcı) proteinler, karbonhidrat metabolizmasına ilişkin parametreler ve koagülasyon ve fibrinoliz parametreleri bunlar arasındadır. Değişiklikler genellikle normal laboratuvar aralıkları içinde kalmaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

QLAIRISTA'nın menarştan önce (çocuklarda) geçerli bir kullanım endikasyonu bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi X'tir.

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

QLAIRISTA'nın gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmemektedir.

QLAIRISTA gebelik döneminde kontrendikedir.

Gebelik dönemi:

QLAIRISTA gebelikte kontrendikedir (bkz. "4.3 Kontrendikasyonlar"). Eğer QLAIRISTA kullanımı sırasında gebelik oluşursa, ilaç alımı kesilmelidir. Ancak EE içeren KOK'larla yapılan kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarda, gebelik öncesinde KOK kullanmış olan kadınların doğurduğu çocuklarda doğum defekti riskinde artış görülmemiştir. Bu çalışmalarda ayrıca, erken gebelik döneminde yanlışlıkla KOK alınmasının teratojenik bir etki oluşturmadığı da gösterilmiştir.

Laktasyon dönemi:

KOK'lar laktasyonu etkileyebilirler; çünkü bu ajanlar sütün miktarını azaltabilir ve bileşimini değiştirebilir. Bu nedenle kadının çocuğunu emzirme dönemi tam olarak sona ermesizin KOK kullanımı genel olarak tavsiye edilmemelidir. Kontraseptif steroidler ve bunların metabolitleri küçük miktarlarda süte geçebilirler.

Üreme yeteneği / fertilité:

QLAIRISTA bir oral kontraseptiftir, kullanıldığı süre içerisinde fertilitéyi geri dönüşümlü olarak engeller.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

QLAIRISTA'nın araç ve makine kullanma becerileri üzerinde etkisini araştıran çalışma yapılmamıştır. KOK kullananlarda araç ve makine kullanma becerileri üzerine etki gözlenmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti:

Oral kontraseptif olarak ya da organik bir nedene bağlı olmayan şiddetli ve/veya uzun süreli menstruel kanama tedavisinde kullanımında QLAIRISTA ile en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, memelerde ağrı ve düzensiz uterin kanamadır. Bunlar kullananların > %2'sinde ortaya çıkmaktadır.

Ciddi advers reaksiyonlar arteriyel ve venöz tromboembolizmdir.

KOK kullanımıyla ilişkili en ciddi istenmeyen etkiler, bölüm “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”nde verilmiştir.

Yan etkilerin özeti:

QLAIRISTA ile oral kontraseptif (N = 2423) olarak ve organik bir nedene bağlı olmayan şiddetli ve/veya uzun süreli menstrual kanama tedavisinde (N =264) yürütülen Faz II ve Faz III klinik çalışmalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonları (ADR) sıklığı aşağıda MedDRA sistem organ sınıfları (MedDRA SOC)* uyarınca verilmiştir.

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfları ve sıklık derecesine göre aşağıda gösterilmektedir.* Sıklık düzeyleri klinik araştırma verileri temelinde belirlenmiştir. 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).

Advers ilaç reaksiyonları, faz II ve faz III klinik çalışmaları, N= 2687 kadın (%100.0)

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Depresyon/Depresif duygudurum (%1.6), emosyonel dengesizlik (%1.4), libido azalması ya da kaybı (%1.1)

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Migren (%1.9)

Vasküler bozukluklar

Seyrek: Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar (< 0.1)

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı (%3.1)

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın: Meme ağrısı (%5.8), düzensiz uterin kanama (%4.4)

Yaygın olmayan: Genital sistem kanaması (%0.4)

** “Seyrek” kategorisi altında listelenen tüm advers reaksiyonlar, sadece 1-2 gönüllüde ortaya çıkmıştır (< 0.1).

† Miyokard enfarktüsü (< 0.1), Derin ven trombozu (< 0.1)

Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar aşağıdaki medikal durumları özetlemektedir:

Periferik derin venöz oklüzyon , tromboz ve emboli/ Pulmoner vasküler oklüzyon, tromboz, emboli ve enfarktüs/Miyokard enfarktüsü /Serebral enfarktüs ve inme (hemorajik ya da iskemik olarak belirtilmemiş).

Yukarıda sözü edilen advers reaksiyonlara ek olarak, etinil estradiol içeren KOK’ların kullanımı sırasında eritema nodozum, eritema multiforme, memebaşı akıntısı ve aşırı duyarlılık da ortaya çıkmıştır. QLAIRISTA ile yürütülen klinik çalışmalarda bu semptomlar görülmemiş olmakla birlikte, kullanım sırasında bunların da ortaya çıkma olasılığı bertaraf edilemez. Herediter

anjiyoödemli olan kadınlarda, eksojen östrojenler, anjiyoödem semptomlarını indükleyebilir veya alevlendirebilir.

Etkileşimler

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı sonucunda, sağlığı bozucu şiddetli etkilerin bildirildiği bir rapor bulunmamaktadır. Hormon içeren film kaplı tabletlerin doz aşımı oluşturacak şekilde alınması sonucunda oluşabilecek semptomlar bulantı, kusma ve genç kızlarda hafif vajinal kanamadır. Antidodu yoktur ve tedavi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kombine oral kontraseptifler

ATC kodu: G03A

KOK'ların kontraseptif etkisi, çeşitli faktörler arasındaki etkileşime dayanmaktadır. Bunların en önemlileri, ovülasyonun inhibisyonu ve serviks sekresyonundaki değişiklikler şeklinde görülürler.

Geniş, prospektif ve 3 kollu bir kohort çalışması düşük östrojen dozlu (<50 microgram etinil estradiol) KOK kullananlarda VTE tanısı sıklığının 10,000 kadın yılı başına 8-10 arasında olduğunu göstermiştir. Yakın zamandaki veriler VTE tanısı sıklığının gebe olmayan ve KOK kullanmayanlarda 10,000 kadın yılı başına 4.4 ve 10,000 gebe ya da postpartum kadın yılı başına 20-30 arasında olduğunu ileri sürmektedir.

Gebeliğe karşı korumanın yanı sıra KOK'lar, olumsuz özelliklerinin (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8 İstenmeyen etkiler) yanında, doğum kontrolü yönteminin belirlenmesinde yararlı olabilecek çeşitli olumlu özelliklere de sahiptir. Kombine oral kontraseptif kullananlarda siklus daha düzenlidir; menstrüasyon sıklıkla daha az sancılıdır ve kanama daha hafiftir. Kanamanın hafif oluşu, demir eksikliği oluşumunda azalma ile sonuçlanabilir. Bundan başka, endometriyum kanseri ve over kanseri riskinin azaldığı yönünde kanıtlar vardır. Bunların yanında, daha yüksek dozlu KOK'ların (0.05 mg etinilestradiol), over kistleri, pelvik inflamatuvar hastalık, benign meme hastalığı ve ektopik gebelik insidansını azalttıkları gösterilmiştir. Bu durumun estradiol valerat içeren KOK'lar için de geçerli olup olmadığı henüz daha doğrulanmamıştır.

QLAIRISTA'nın içerdiği östrojen, doğal insan 17 β -estradiolünün bir ön maddesi olan estradiol valeratıdır. Bu KOK içinde kullanılan östrojenik bileşen böylelikle, KOK'larda genellikle kullanılan östrojenlerden farklıdır. Genelde kullanılan bileşikler, sentetik östrojenler olan etinilestradiol ya da bunun ön ilacı olan mestranoldür, ve bunların her ikisi de 17 alfa pozisyonunda bir etinil grubu içerirler. Bu grup metabolik stabilitenin yüksek olmasını sağlar, ama aynı zamanda daha güçlü hepatik etkilerden de sorumludur.

QLAIRISTA, trifazik etinilestradiol/levonorgestrel içeren bir KOK'a kıyasla, daha düşük hepatik etkilere yol açar. SHBG düzeyleri ve hemostaz parametreleri üzerindeki etkisinin daha az olduğu gösterilmiştir. Dienogest ile kombinasyon şeklindeki estradiol valerat, HDL'yi artırırken, LDL kolesterol düzeylerini hafifçe azaltır.

Dienogest, ek antiandrojenik parsiyel etkileri olan, oral ve parenteral yoldan etkili, güçlü bir progestojendir. Östrojenik, antiöstrojenik ve androjenik özellikleri ihmal edilebilir düzeydedir. Özel kimyasal yapısının sonucunda, 19-nor progestojenler ve progesteron türevlerinin en önemli avantajlarının kombine edildiği bir farmakolojik etki spektrumu elde edilmiştir. Klinik çalışmalardan birinde, küçük bir alt-grupta, 20 siklus uygulamadan sonra endometrium histolojisi incelenmiştir. Anormal sonuç bulunmamıştır. Bulgular, EE içeren KOK'lar için tanımlanan tipik endometriyal değişiklikler ile uyum içindeydi.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Dienogest

Genel özellikler

Emilim:

Oral yoldan uygulanan dienogest, hızla ve hemen hemen tamamıyla emilir. 90.5 ng/ml düzeyindeki maksimum serum konsantrasyonlarına, 2 mg estradiol valerat + 3 mg dienogest içeren QLAIISTA tablet oral yoldan alındıktan yaklaşık 1 saat sonra ulaşılır. Biyoyararlanımı %91 civarındadır. Dienogest doğrusal bir farmakokinetik profil gösterir. Dienogest'in farmakokinetiği, 1 – 8 mg doz aralığında dozla orantılıdır.

Eşzamanlı gıda alımı dienogest'in Emilim hız ve miktarını klinik olarak anlamlı düzeyde etkilemez.

Dağılım:

Dolaşımdaki dienogest'in %10 gibi göreceli olarak büyük bir bölümü serbest halde bulunur; yaklaşık %90'ı non-spesifik olarak albümine bağlıdır. Dienogest spesifik taşıyıcı proteinler olan SHBG ve CBG'ye bağlanmaz. Bu nedenle testosteronun SHBG'de bağlandığı, ya da kortizolün CBG'de bağlandığı yerlerinden koparılmaları olasılığı yoktur. Dolayısıyla endojen steroidlerin fizyolojik transport prosesi üzerinde herhangi bir etki olasılığı pek bulunmamaktadır. 85 µg ³H-dienogest intravenöz yoldan uygulandıktan sonra, dienogest'in kararlı durumda dağılım hacmi (V_{d,ss}), 46 l'dir.

Biyotransformasyon:

Dienogest, bilinen steroid metabolizması yollarıyla (hidroksilasyon, konjugasyon), hemen hemen tamamen metabolize olarak, çoğunlukla endokrinolojik olarak inaktif metabolitler oluşturur. Metabolitler çok çabuk atılır, dolayısıyla değişmemiş haldeki dienogest plazmadaki hakim fraksiyondur. İntravenöz yoldan ³H-dienogest uygulamasından sonra hesaplanan total klirens 5.1 l/saat'tir.

Eliminasyon:

Dienogest'in plazma yarı-ömrü yaklaşık 11 saattir. Dienogest oral uygulanan 0.1 mg/kg dozundan sonra, metabolitler halinde atılır; üriner/fekal atılım oranı 3:1'dir. Oral uygulamadan sonra, dozun %42'si ilk 24 saatte ve %63'ü 6 gün içinde renal ekskresyon ile elimine edilir. Altı gün sonra dozun toplam %86'sı, idrar ve feçes ile atılmış durumdadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Dienogest'in farmakokinetiği SHBG düzeyleri tarafından etkilenmez. 2 mg estradiol valerat ile kombinasyon şeklinde 3 mg dienogest aynı dozda 3 gün alındıktan sonra kararlı duruma ulaşılır. Kararlı durumda dip, maksimum ve ortalama serum dienogest konsantrasyonları, sırasıyla 11.8 ng/ml, 82.9 ng/ml ve 33.7 ng/ml'dir. EAA (0 – 24 saat) için ortalama birikim oranı 1.24 olarak belirlenmiştir.

Estradiol valerat

Emilim:

Estradiol valerat oral uygulamadan sonra tamamen emilir. Estradiol ve valerik asit şeklinde ayrılma işlemi, absorpsiyon sırasında intestinal mukozada, ya da ilk karaciğer geçişi sırasında gerçekleşir. Böylece estradiol ve metabolitleri olan östron ve östriol ortaya çıkmış olur. 70.6 pg/ml düzeyindeki maksimal serum östradiol konsantrasyonlarına, 3 mg östradiol valerat içeren tablet Gün 1'de alındıktan 1.5 ile 12 saat arasında ulaşılır.

Eşzamanlı gıda alımı estradiol valeratın emilim hız ve miktarını klinik olarak anlamlı düzeyde etkilemez.

Dağılım:

Serumda östradiolün %38'i SHBG'ye, %60'ı albümine bağlıdır ve %2-3' serbest halde dolaşır. Estradiol serum SHBG konsantrasyonlarını, doza bağımlı şekilde, hafifçe indükleyebilir. Uygulama yapılan siklusun 21. gününde SHBG, başlangıçtaki değerinin yaklaşık %148'idir ve 28. günde (plasebo fazının sonu), başlangıç değerinin yaklaşık %141'ine düşer. İntervenz uygulamadan sonra, 1.2 l/kg'lık bir görünür dağılım hacmi belirlenmiştir.

Biyotransformasyon:

Valerik asit hızla metabolize olur. Oral uygulamadan sonra dozun yaklaşık %3', doğrudan estradiol şeklinde yararlanılabilir durumdadır. Estradiol yoğun bir ilk geçiş etkisine uğrar ve uygulanan dozun önemli bir bölümü, zaten gastrointestinal mukozada metabolize edilmiş durumdadır. Karaciğerdeki pre-sistemik metabolizmaya birlikte, oral uygulanan dozun %95 civarı, sistemik dolaşıma girmeden önce metabolize olmuş durumdadır. Başlıca metabolitleri östron, östron sülfat ve östron glukuroniddir.

Eliminasyon:

Dolaşımdaki estradiolün plazma yarı-ömrü yaklaşık 90 dakikadır. Ancak oral uygulamadan sonra durum değişir. Dolaşımda büyük miktarlarda bulunan östrojen sülfatlar ve glukuronidler, ve yanı sıra enterohepatik re-sirkülasyon nedeniyle, estradiolün oral uygulama sonrasındaki terminal yarı-ömrü, bütün bu proseslere bağımlı, bileşik bir parametreyi temsil eder ve yaklaşık 13 – 20 saat aralığındadır.

Estradiol ve metabolitleri esas olarak idrarla atılırlar; %10 civarı dışkıyla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Estradioln farmakokinetiği SHBG düzeyleri tarafından etkilenir. Genç kadınlarda ölçülen estradiol plazma düzeyleri, endojen estradiol ile QLAIISTA'dan oluşan estradiolün bir bileşimidir. 2 mg estradiol valerat + 3 mg dienogest uygulama fazı sırasında, kararlı durum maksimum ve ortalama serum estradiol konsantrasyonları, sırasıyla 66.0 pg/ml ve 51.6 pg/ml'dir. Yirmi sekiz günlük siklus boyunca, minimum estradiol konsantrasyonları stabil seyrederek 28.7 pg/ml ve 64.7 pg/ml aralığındadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klasik tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmaları temelinde, klinik öncesi veriler insanlar için hiçbir özel risk göstermemektedir. Ancak seks steroidlerinin belirli hormon-bağımlı dokular ve tümörlerde büyümeyi artırdıkları iyi bilinmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hormon içeren tabletler:

Laktoz monohidrat,
Mısır nişastası,
Prejelatinize mısır nişastası,
Povidon 25,
Magnezyum stearat,
Hipromelloz,
Makrogol 6000,
Talk,
Titanyum dioksit,
Sarı demir III oksit pigmenti
Kırmızı demir III oksit pigmenti

Hormon içermeyen (plasebo) tabletler:

Laktoz monohidrat,
Mısır nişastası,
Povidon 25,
Magnezyum stearat,
Hipromelloz,
Talk,
Titanyum dioksit.

6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3 Raf ömrü

60 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C' nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Nitelik:

Polivinil klorürden yapılmış transparan filmler ve ısıyla işlenmiş alüminyumdan yapılmış metalik folyolardan (mat yüzü ısıyla yapıştırılabilir özellikte) oluşan blister ambalajlar. Blister, şeffaf jelatin ile kaplı karton bir wallet (cüzdan) içine yapıştırılmıştır.

İçerik:

28 tablet içeren blister şeridi.

Sunum:

1 x 28 film kaplı tablet

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Çakmak Mah. Balkan Cad. No.53
34770 Ümraniye – İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 528 36 12

8. RUHSAT NUMARASI

131/95

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.08.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-