

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 maddelerin tam listesi 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.

Oral kontraseptif kullanmayı tercih eden kadınlarda, organik patoloji olmaksızın gelişen şiddetli menstrüel kanama tedavisi.

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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 (KOK) 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.

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, QLAIRISTA'ya döngü paketindeki son halkanın ya da flasterin çıkarıldığı gün başlanmalıdır.

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

Minipilden herhangi bir gün geçiş yapılabilir. İmplanttan ya da İUS'ten bunların çıkarıldığı gün, enjektabl bir türünden 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 istenilmelidir.

İlk trimesterde gerçekleşen abortustan sonra:

Derhal tablet alımına başlanabilir. Bu durumda ek kontraseptif önlemlere ihtiyaç duyulmaz.

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 istenilmelidir. Ancak cinsel ilişki gerçekleşmiş ise, KOK kullanmaya başlamadan önce gebelik olasılığı bertaraf edilmelidir, ya da ilk menstrüel periyoduna kadar beklenmelidir.

Tablet alınması unutulduğunda yapılacaklar:

Alınması unutulmuş hormon içermeyen beyaz tablet ise önemsenmeyebilir. Ancak, hormonsuz tablet döneminin istemeden uzatılmasından kaçınmak için, unutulmuş 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, unutulmuş 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 unutulmuş hormon içeren tabletler içindir:

Eğer aktif tablet alınması için 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 aktif 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

KOK'lar aşağıda belirtilen durumların herhangi birisinin varlığında kullanılmamalıdır. KOK kullanımı sırasında bu durumlardan herhangi biri ilk kez ortaya çıkarsa, ilaç derhal kesilmelidir.

- 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 venöz tromboembolizm için bilinen kalıtsal veya kazanılmış yatkınlık
 - Uzun süreli hareketsizliğe neden olan majör cerrahi müdahale (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
 - Çoklu risk faktörlerinin varlığından kaynaklanan yüksek venöz tromboembolizm riski (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Arteriyel tromboembolizm (ATE) varlığı veya riski
 - Arteriyel tromboembolizmi – mevcut arteriyel tromboembolizm, arteriyel tromboembolizm 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 arteriyel tromboembolizm için bilinen kalıtsal veya kazanılmış yatkınlık
 - Fokal nörolojik semptomlu migren öyküsü.

- Çoklu risk faktörlerinden kaynaklanan yüksek arteriyel tromboembolizm riski (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) veya aşağıdaki gibi bir ciddi risk faktörü varlığı:
 - vasküler semptomlu diabetes mellitus
 - şiddetli hipertansiyon
 - şiddetli dislipoproteinaemi
- Pankreatit ya da şiddetli hipertrigliseridemi ile ilişkili diğer durumların varlığı
- 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 kuşkusunu;
- 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 belirtilen durum veya risk faktörlerinden herhangi biri varsa, QLAI RISTA'nın uygun olup olmadığı kadın ile tartışılmalıdır.

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

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 QLAI RISTA için geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

Dolaşım bozuklukları:

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

VTE riski

KHK kullanan kadınlarda venöz tromboembolizm (VTE) riski kullanmayanlara göre artar. **Levonorgestrel, norgestimat veya noretisteron içeren ürünler en düşük VTE riski ile ilişkilendirilmiştir. QLAI RISTA ile riskin bu en düşük risk taşıyan ürünlere kıyasla ne durumda olduğu henüz bilinmemektedir. En düşük VTE riskine sahip olduğu bilinenlerden farklı bir ürünün kullanılması kararı, ancak kadının KHK'lerle 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).

Düşük dozda (<50 µg etinilestradiol) KHK kullanan kadınlar üzerinde gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalarda 10.000 kadından yaklaşık 6 ila 12'sinde bir yıl içinde VTE gelişeceği bulunmuştur.

Levonorgestrel içeren bir KHK kullanan 10.000 kadından yaklaşık 6'sının bir yıl içinde VTE geliştireceği tahmin edilmektedir.

Estradiol ile kombinasyon halinde dienogest içeren KHK'lerle ilişkili VTE riskinin düşük dozda levonorgestrel içeren KHK'lerle ilişkili riske ne kadar benzer olduğu henüz bilinmemektedir.

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.

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 QLAIRISTA kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Bir kadın birden fazla risk faktörüne sahipse risk artışı tüm faktörlerin ayrı ayrı toplamından fazla olabilir ve bu durumda toplam VTE riski dikkate alınmalıdır. Fayda ve risk dengesinin negatif olduğu düşünülüyorsa KHK reçete edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Tablo: VTE Risk faktörleri

Risk faktörü:	Açıklama
Obezite (vücut kitle indeksi 30 kg/m ² 'nin üstünde)	Vücut kitle indeksi yükseldiğinde risk ciddi ölçüde artar. Diğer risk faktörleri mevcutsa özellikle dikkate alınmalıdır.
Uzun süreli hareketsizlik, majör cerrahi müdahale, bacaklara ve pelvise cerrahi müdahale, nörocerrahi, veya majör travma Not: 4 saatten fazla hava yolu seyahati dahil geçici hareketsizlik de özellikle diğer risk faktörleri olan	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 QLAIRISTA kesilmemişse, antitrombotik tedavi düşünülmelidir.

Risk faktörü:	Açıklama
kadınlarda VTE için bir risk faktörü olabilir.	
Pozitif aile geçmişi (Hiçbir ebeveyn ya da kardeşte erken yaşlarda (örn. 50 yaşından genç) VTE görülmemişse.)	Kalıtsal bir eğilimden şüpheleniliyorsa, KHK kullanımından önce mutlaka bir uzmandan tavsiye alınmalıdır.
VTE ile ilişkili diğer tıbbi durumlar	Kanser, sistemik lupus eritematoz, hemolitik üremik sendrom ve kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) ve orak hücre hastalığı.
İlerleyen yaş	Özellikle 35 yaş üstü

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

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

VTE semptomları (DVT ve PE)

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

DVT semptomları aşağıdakileri kapsayabilir:

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

Pulmoner embolizm (PE) semptomları aşağıdakileri kapsayabilir:

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

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

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

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

ATE riski

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

ATE risk faktörleri

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

Yüksek arteriyel tromboz riskine maruz bırakan ciddi ya da çoklu ATE risk faktörleri mevcut olan kadında QLAIISTA kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Bir kadında birden fazla risk faktörü varsa, riskteki artışın ayrı ayrı faktörlerin toplamından daha yüksek olması olasılığı vardır. Bu durumda VTE toplam riski dikkate alınmalıdır. Fayda ve risk dengesinin negatif olduğu düşünülüyorsa, KHK reçete edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Tablo: ATE risk faktörleri

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

ATE semptomları

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

Serebrovasküler bir olaya ilişkin semptomlar şunlardır:

- yüzde, bacak veya kolda, özellikle vücudun bir tarafında ani hissizlik ya da güçsüzlük;
 - ani yürümede güçlük, baş dönmesi, denge ya da koordinasyon kaybı;
 - ani konfüzyon, konuşma ya da kavramada güçlük;
 - bir ya da her iki gözde ani görme güçlüğü; ani yürüme güçlüğü,
 - bilinen nedeni olmayan ani, şiddetli veya uzun süren baş ağrısı;
 - bilinç kaybı ya da nöbetin eşlik ettiği ya da tek başına bayılma.
- Geçici belirtiler olayın geçici iskemik atak olduğunu göstermektedir.

Miyokard enfarktüsü (MI) semptomları şunları kapsayabilir:

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

Tümörler:

Bazı epidemiyolojik çalışmalarda uzun vadeli KOK kullanıcılarında (5 yıldan uzun) artmış bir servikal kanser riski bildirilmiş olmakla birlikte bu bulgunun cinsel davranış ve insan papilloma virüsü (HPV) gibi diğer etkenlerin karışıklık yaratan etkilerine ne ölçüde atfedilebileceği konusunda tartışmalar vardır.

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.

Diğer durumlar:

Hipertrigliseridemi olan veya aile öyküsü bulunan 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 durumların 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.

Hereditör 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.

KOK kullanımı sırasında endojen depresyon, epilepsi, Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte kötüleşme bildirilmiştir. Özellikle öyküsünde kloazma gravidarum olan kadınlarda, zaman zaman kloazma ortaya çıkabilir. Kloazma eğilimi taşıyan kadınlar, KOK kullanırken güneşe maruz kalmaktan veya ultraviyole radyasyondan kaçınmalıdır.

Östrojenler sıvı retansiyonuna neden olabileceği için, kalp ya da böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalar dikkatle gözlenmelidir. Terminal böbrek yetmezliği olan hastalar yakından gözlenmelidir çünkü dolaşımdaki östrojen düzeyi QLAIRISTA uygulamasından sonra artabilir.

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 durumu 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:

Hastanın oral kontraseptif kullanmaya başlamadan önce ve sonrasında düzenli aralıklarla tıbbi öyküsü (aile öyküsünü de içerecek şekilde) değerlendirilmelidir ve gebelik ekarte edilmelidir. Kan basıncı ölçülmeli ve fiziksel muayene kontrendikasyonlar (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar) ile uyarılar (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) doğrultusunda gerçekleştirilmelidir. VTE ve ATE semptomları, bilinen risk faktörleri ve şüpheli

tromboz durumunda ne yapılacağı, QLAIRISTA'nın diğer KHK'lara kıyasla riski de dahil olmak üzere venöz ve arteriyel tromboz bilgilerine kadının dikkatini çekmek önemlidir.

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

Hormonal 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.

Karşılaştırmalı bir klinik çalışmadan elde edilen hasta günlüklerine dayalı olarak, sikluslar arası kanama yaşayan, siklus başına kadın yüzdesi QLAIRISTA kullanan kadınlarda %10-18 bulunmuştur.

Gebe olmamalarına rağmen, QLAIRISTA kullanıcıları amenore yaşayabilir. Hasta günlüklerine dayalı olarak amenore, siklusların yaklaşık %15'inde gerçekleşir.

Eğer kanama düzensizliği kalıcı olursa ya da önceleri normal olan siklulardan sonra ortaya çıkarsa, bu durumda hormonal olmayan nedenler dikkate alınmalıdır ve malignite ya da gebeliği bertaraf etmek 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:

Mikrozomal enzimleri uyaran ilaçlarla etkileşim gelişebilir, bu etkileşimler cinsiyet hormonu klirensinde artışa neden olabilir, bu durum da kanama ve/veya kontraseptif başarısızlıkla sonuçlanabilir.

Bu ilaçlardan herhangi biriyle kısa süreli tedavi alan kadınların geçici olarak KOK'a ilave olarak bir bariyer yöntemi kullanmaları veya diğer bir kontrasepsiyon yöntemi seçmeleri gerekmektedir. Bariyer yöntemi, eşzamanlı ilaç tedavisi ve bunu takip eden 28 gün süresince kullanılmalıdır.

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

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.

KOK klirensi üzerine değişken etkilere sahip maddeler; örneğin:

KOK ile birlikte uygulandığında birçok HIV/HCV proteaz inhibitörü ve nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri plazma östrojen veya progesteron konsantrasyonlarını azaltabilmekte ya da artırabilmektedir. Bu değişiklikler bazı olgularda klinik açıdan anlamlı olabilir.

Dienogest bir sitokrom P450 (CYP) 3A4 substratıdır.

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

CYP3A4 inhibitörlerinin (ketokonazol, eritromisin) etkilerinin araştırıldığı bir klinik çalışmada, kararlı durum dienogest ve estradiol plazma düzeylerinin yükseldiği izlenmiştir. 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 metabolizmasını etkileyebilir ve sonuçta plazma konsantrasyonlarında yükselme (örn. siklosporin) veya azalmaya (örn. lamotrigin) neden olabilirler.

Nifedipin farmakokinetiğinin 2 mg dienogest + 0.03 mg etinil estradiol 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 etinilestradiol (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.

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

Laktasyon dönemi:

KOK'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

Aşağıdaki tablo advers reaksiyonları (AR'ler) MedDRA sistem organ sınıflarına göre (MedDRA SOS'ları) bildirmektedir. Belirli bir advers olayı tanımlamak için en uygun MedDRA terimi (versiyon 12.9) listelenmiştir. Eş anlamlılar ya da ilgili durumlar listelenmemiş olmakla birlikte, yine de dikkate alınmalıdır. Sıklıklar klinik çalışma verilerine dayalıdır. Advers reaksiyonlar 5 faz III klinik çalışmada (n=gebelik riski taşıyan 2266 kadın, N=oral kontrasepsiyon isteyen, organik patolojisi olmayan disfonksiyonel rahim kanaması olan 264 kadın) kaydedilmiş ve

QLAIRISTA kullanımına en azından muhtemelen nedensel olarak bağlı kabul edilmiştir. “Nadir” kategorisinde listelenen tüm advers ilaç reaksiyonları (ADR) 1 ila 2 gönüllüde meydana gelmiş ve <0,1’lik bir oran vermiştir.

N= 2530 kadın (%100)

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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonu, vulvovajinal miyotik enfeksiyon¹, vajina enfeksiyonu

Seyrek: Kandidiyazis, oral herpes, pelvik enflamatuvar hastalık, varsayılan oküler histoplazmoz sendromu, tinea versikolor, üriner sistem enfeksiyonu, bakteriyel vajinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lenfadenopati

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştahta artış

Seyrek: Sıvı retansiyonu, hipertrigliseridemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Depresyon/depresif duygudurum, duygusal bozukluk², uykusuzluk, libido azalması³, zihinsel hastalık, duygu durum değişimi⁴

Seyrek: Agresyon, anksiyete, disfori, artmış libido, sinirlilik, kabus, huzursuzluk, uyku bozukluğu, stres

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı⁵

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, migren⁶

Seyrek: Dikkat bozukluğu, parestezi, vertigo

Göz hastalıkları

Seyrek: Kontak lens toleranssızlığı, gözlerde kuruluk, gözlerde şişlik

Kardiyak hastalıkları

Seyrek: Miyokard enfarktüsü, çarpıntı

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan: Sıcak basması, hipertansiyon

Seyrek: Kanamalı varikoz ven, VTE, ATE, hipotansiyon, yüzeysel flebit, ven ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Astım, dispne, epistaksis

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, Karın ağrısı⁷

Yaygın olmayan: Diyare, kusma

Seyrek: Kabızlık, ağızda kuruluk, dispepsi, gastroözofageal reflü hastalığı

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış⁸

Seyrek: Karaciğerde fokal nodüler hiperplazi, kronik kolesistit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Akne⁹

Yaygın olmayan: Alopesi, hiperhidroz, kaşıntı¹⁰, döküntü¹¹

Seyrek: Alerjik deri reaksiyonu¹², kloazma, dermatit, hirsutizm, hipertrikoz, nörodermatit, pigmentasyon bozukluğu, sebore, deri bozukluğu¹³

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas spazmları

Seyrek: Sırt ağrısı, çenede ağrı, ağırlık hissi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Üriner sistem ağrısı

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Amenore, memelerde rahatsızlık¹⁴, dismenore, sikluslar arası kanama (Metroraji)¹⁵

Yaygın olmayan: Memelerde büyüme¹⁶, memede kitle, servikal displazi, disfonksiyonel rahim kanaması, disparüni, fibrokistik meme hastalığı, menoraji, menstrüel bozukluk, over kisti, pelvis ağrısı, premenstrüel sendrom, rahim leyomiyomu, rahim spazmı, rahim/vajina kanaması (lekelenme dahil)¹⁷, vajinal akıntı, vulvovajinal kuruluk

Seyrek: Anormal çekilme kanaması, benign meme neoplazmı, in situ meme kanseri, meme kisti, memede akıntı, servikal polip, serviks eritemi, koital kanama, galaktore, genital akıntı, hipomenore, menstrüasyonda gecikme, ruptüre over kisti, vajinada koku, vulvovajinal yanma hissi, vulvovajinal rahatsızlık

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Yorgunluk, tahriş, ödem¹⁸

Seyrek: Göğüs ağrısı, bitkinlik, pireksi

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

Yaygın olmayan: Kiloda azalma, kan basıncı değişimleri¹⁹

Seyrek: Anormal servikal yayma

- ¹ tanımlı vulvovajinal kandidiyazis ve servikal fungus örneği dahil
- ² ağlama ve değişken duygu dahil
- ³ libido kaybı dahil
- ⁴ duygu durum değişimleri ve salınımları dahil
- ⁵ tansiyon, baş ağrısı ve sinüs baş ağrısı dahil
- ⁶ auralı migren ve aurasız migren dahil
- ⁷ karında şişkinlik, üst karın ağrısı ve alt karın ağrısı dahil
- ⁸ artmış alanin amiotransferaz düzeyi, artmış aspartat aminotransferaz ve gamma-glutamil transferaz düzeyi dahil
- ⁹ püstüler akne dahil
- ¹⁰ jeneralize pruritus ve pruritik döküntü dahil
- ¹¹ maküler döküntü dahil
- ¹² alerjik dermatit ve ürtiker dahil
- ¹³ deride gerginlik dahil
- ¹⁴ meme ağrısı, memelerde hassasiyet, meme ucu bozukluğu ve meme ağrısı dahil
- ¹⁵ düzensiz menstrüasyon dahil
- ¹⁶ memede şişkinlik dahil
- ¹⁷ vajinal hemoraji, genital hemoraji ve rahimde hemoraji dahil
- ¹⁸ periferik ödem dahil
- ¹⁹ kan basıncında artış ve düşüş dahil

Hasta günlüklerine dayalı amenore ve sikluslar arası kanama oluşumu “4.4 Özel kullanım uyarı ve önlemleri” bölümünde özetlenmiştir.

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.

Aşağıdaki ciddi advers olaylar KOK kullanan kadınlarda bildirilmiş olup, “4.4 Özel kullanım uyarı ve önlemleri” bölümünde incelenmiştir:

- Venöz tromboembolik hastalıklar,
- Arteriyel tromboembolik hastalıklar,
- Hipertansiyon,
- Karaciğer tümörleri,
- KOK kullanımı ile ilişkisi kesin olmayan hastalık gelişimi ya da kötüleşmesi: Crohn hastalığı, ülseratif kolit, epilepsi, migren, rahim miyomu, porfiri, sistemik lupus eritematöz, herpes gestasyonis, Sydenham koresi, hemolitik üremik sendrom, kolestatik sarılık,
- Kloazma
- Akut ya da kronik karaciğer fonksiyonu bozuklukları, karaciğer fonksiyonu belirteçleri normale dönene kadar KOK kullanımının kesilmesini gerektirebilir.
- Kalıtsal anjiyoödem olan kadınlarda, ekzojen östrojenler anjiyoödem semptomlarını indükleyebilir ya da alevlendirebilir.

Meme kanseri teşhisi sıklığı KOK kullanıcıları arasında çok hafifçe artmıştır. Meme kanseri 40 yaş altı kadınlarda nadiren görüldüğü için, vaka sayısındaki fazlalık genel meme kanseri riskine göre düşüktür. KOK kullanımı ile nedenselliği bilinmemektedir. Daha fazla bilgi için, bkz. Bölüm “4.3 Kontrendikasyonlar” ve “4.4 Özel kullanım uyarı ve önlemleri”

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. QLAI RISTA ile yürütülen klinik çalışmalarda bu semptomlar görülmemiş olmakla birlikte, kullanım sırasında bunların da ortaya çıkma olasılığı bertaraf edilemez.

Etkileşimler

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz 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: G03AB08

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

QLAI RISTA’nın içerdiği estrogen, doğal insan 17 β -estradiolünün bir ön maddesi olan estradiol valerattır. Bu nedenle, bu KOK içinde kullanılan estrogenik bileşen, genellikle KOK’larda kullanılan estrogenlerden farklıdır. Genelde kullanılan bileşikler, sentetik estrogenler 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.

Dienogest, antiandrojenik parsiyel etkileri olan, oral ve parenteral yoldan etkili, güçlü bir progestajendir. Estrogenik, antiestrogenik ve androjenik özellikleri ihmal edilebilir düzeydedir.

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. 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, konjügasyon), hemen hemen tamamen metabolize olarak, çoğunlukla endokrinolojik olarak inaktif metabolitler oluşturur. Metabolitler çok çabuk atılır, dolayısıyla değişmemiş haldeki dienogest plazmadaki hakim fraksiyondur.

Intravenöz 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 estron ve estriol ortaya çıkmış olur. 70,6 pg/ml düzeyindeki maksimal serum estradiol konsantrasyonlarına, 3 mg estradiol valerat içeren tablet 1. günde'de alındıktan 1,5 ile 12 saat arasında ulaşılır.

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

Dağılım:

Serumda estradiolün %38'i SHBG'ye, %60'ı albümine bağlıdır ve %2-3'ü 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. İntravenöz uygulamadan sonra, 1,2 l/kg'lık bir görünürlük dağılım hacmi belirlenmiştir.

Biyotransformasyon:

Valerik asit hızla metabolize olur. Oral uygulamadan sonra dozun yaklaşık %3'ü, 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 estrojen 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:

Estradiolün 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 ve 28,7 pg/ml ve 64,7 pg/ml aralığındadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 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.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No.53
34770 Ümraniye – İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00

Faks: (0216) 645 39 50

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