

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CYBELLE 0,100 mg/0,02 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her tablet etkin madde olarak 0,1 mg levonorgestrel ve 0,02 mg etinilestradiol içerir.

Yardımcı maddeler: Her tablet 89,38 mg laktoz susuz (sığır sütünden elde edilmiştir) ve 0,14 mg soya lesitini içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Yuvarlak, düz, pembe renkli tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Oral kontrasepsiyon (doğum kontrolü).

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

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

Tabletler, paketin üstünde gösterildiği sırayla, 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

CYBELLE'e 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):

Kullanıcı tercihen, bir önceki oral kontraseptifin son tabletini (hormon içeren son tablet) aldığı günü izleyen günde CYBELLE'e başlamalıdır. En geç, nceki KOK'un tabletsiz döneminin veya hormon içermeyen tablet döneminin ertesı gününde başlayabilir. 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 CYBELLE'e başlamalıdır.

Yalnız progestojen 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:

Doğumu veya ikinci trimestr düşüğünü takiben 21-28. günlerde başlanması önerilir. Daha sonra başlandığı takdirde tablet alımının ilk 7 günü ek bir bariyer yöntemi kullanılmalıdır. Eğer o zamana kadar ilişki gerçekleştiyse, KOK kullanımı başlamadan önce gebelik ekarte edilmeli veya ilk menstruel kanama beklenmelidir.

Emziren kadınlar için bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon.

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 etmelidir. 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 etmelidir. 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 seçenektan birinin uygulamasıyla ek bir kontraseptif yöntem gereklmaz. 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 etmelidir. 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 kırılma kanaması görülebilir.

2. Kullanmakta olduğı kutuyu bırakması önerilebilir. 7 günlük (tableti unuttuğı günler dahil) aradan sonra yeni kutuya başlanır. Tablet almayı unutan kullanıcıda ilk tabletsiz dönemde beklenen çekilme kanaması görülmezse gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır.

Gastrointestinal rahatsızlıklar durumunda öneriler:

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. Tablet alımı unutulduğunda) geçerlidir. Eğer kadın normal tablet alma programını değiştirmek istemezse, gereken ekstra tabletleri başka bir kutudan almalıdır.

Menstruasyonun öne alınması ya da ertelenmesi:

Menstruasyonun ertelemek için CYBELLE almaya 7 günlük ara verilmeden, yeni bir paket ile devam edilir. Bu uzatma istenildiğı sürece, 2. paketin sonuna dek sürdürülebilir. Bu süre içinde, kırılma kanaması ya da lekelenme meydana gelebilir. Daha sonra olağan 7 günlük aradan sonra, CYBELLE alımına normal şekilde devam edilir. Menstruasyonu haftanın başka bir gününe kaydırmak için tabletsiz dönem istenildiğı kadar kısaltılabilir. Aralık kısaldıkça, ikinci paket kullanılırken kırılma kanaması ya da lekelenme olması riski artar (menstruasyonu ertelemeye olduğu gibi).

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliğı: CYBELLE şiddetli karaciğer hastalıkları olan kadınlarda kontrendikedir. Ayrıca '4.3 Kontrendikasyonlar' bölümüne bakınız.

Böbrek yetmezliğı: CYBELLE böbrek yetmezliğı olan hastalarda özel olarak araştırılmamıştır. Mevcut veriler bu hasta popölasyonun tedavisinde bir değişiklik yapılmasını gerektirmemektedir.

Pediyatrik popölasyon: CYBELLE yalnızca menarştan sonra endikedir.

Geriatrik popölasyon: Uygulanabilir değildir. CYBELLE menopozdan sonra endike değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

- VTE (Venöz tromboembolizm) varlığı veya riski

- o Venöz tromboembolizm- mevcut VTE (antikoagülanlar üzerinde) veya öyküsü (örn. derin ven trombozu [DVT] veya pulmoner embolizm [PE])
- o APC direnci (Faktör V Leiden dahil), antitrombin III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği gibi VTE için bilinen kalıtsal veya kazanılmış yatkınlık
- o Uzun süreli hareketsizliğe neden olan majör cerrahi müdahale (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- o Çoklu risk faktörlerinin varlığından kaynaklanan yüksek VTE riski (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Arteriyel tromboembolizm (ATE) varlığı veya riski
 - o Arteriyel tromboembolizmi – mevcut ATE, ATE öyküsü (örn. miyokard infarktüsü) veya prodromal durum (örn. anjina pectoris),
 - o Serebrovasküler hastalık – mevcut inme, inme veya prodromal durum öyküsü (örn. geçici iskemik atak, TIA),
 - o Hiperhomosisteinemi ve antifosfolipid antikorlar (antikardiyolipin antikorlar, lupus antikoagülanı) gibi ATE için bilinen kalıtsal veya kazanılmış yatkınlık,
 - o Fokal nörolojik semptomlu migren öyküsü,
 - o Çoklu risk faktörlerinden kaynaklanan yüksek ATE riski (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) veya aşağıdaki gibi bir ciddi risk faktörü varlığı:
 - vasküler semptomlu diabetes mellitus
 - şiddetli hipertansiyon
 - şiddetli dislipoproteinemi
- Ağır karaciğer hastalığı veya sarılık (karaciğer fonksiyon değerleri normal değerlerine dönmediği sürece)
- Karaciğer tümörü varlığı ya da öyküsü (iyi veya kötü huylu)
- Seks steroidlerinden etkileniyorsa genital organların veya memenin bilinen ya da şüpheli malign hastalıkları
- Tanı konulmamış vajinal kanama
- Bilinen gebelik ya da gebelik şüphesi
- Etkin ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Sebebi bilinmeyen amenore (adet görememe)

CYBELLE, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir içeren tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanım için kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

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

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

Dolaşım bozuklukları

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

VTE riski

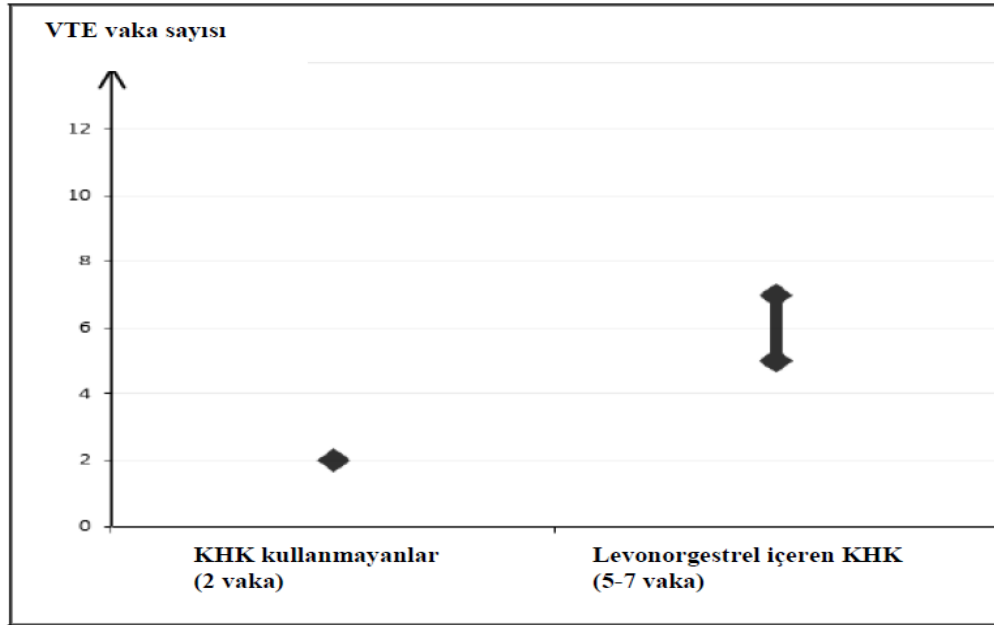
KHK kullanan kadınlarda VTE riski kullanmayanlara göre artar. **En düşük VTE riskine sahip olduğu bilinenlerden farklı bir ürünün kullanılması kararı, ancak kadının KHK'lerle ilişkili VTE riskini, mevcut risk faktörlerinin bu riski nasıl etkilediğini ve VTE riskinin kullanımının ilk yılında en yüksek 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 (bkz. Şekil-1).

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

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.



Şekil-1: 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-1: VTE Risk faktörleri).

Yüksek venöz tromboz riski oluşturan çoklu risk faktörleri mevcut olan kadında CYBELLE 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-1: 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 CYBELLE 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. 4.6. Gebelik ve laktasyon).

VTE semptomları (DVT ve PE)

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

DVT semptomları aşağıdakileri kapsayabilir:

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

Pulmoner embolizm (PE) semptomları aşağıdakileri kapsayabilir:

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

Bu semptomlardan bazıları (ör, “nefes darlığı”, “öksürük”) özgün değildir ve daha yaygın ya da daha az şiddetli olaylar (ör, solunum yolu enfeksiyonları) şeklinde yanlış yorumlanabilir. Vasküler oklüzyona ilişkin diğer belirtiler; bir ekstremitedeki ani ağrı, şişme ya da mavi tonda hafif renk değişikliği olabilir.

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

ATE riski

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

ATE risk faktörleri

Arteriyel tromboembolik komplikasyon veya serebrovasküler olay riski, risk faktörleri olan KHK kullanıcılarında artar (bkz. Tablo-2: ATE Risk faktörleri). Yüksek arteriyel tromboz riskine maruz bırakan ciddi ya da çoklu ATE risk faktörleri mevcut olan kadında CYBELLE 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-2: 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. 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.

Risk faktörü:	Açıklama
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 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.

54 epidemiyolojik çalışmanın meta analizi sonucu halen KOK kullanan kadınlarda tanı konan meme kanseri bağıl riskinde hafif bir artış saptanmıştır (Bağıl risk =1,24). Bu artmış risk KOK'un kesilmesini takiben on yıl içinde azalarak kaybolmaktadır. Meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda nadir olduğundan, halen KOK kullanan ya da kullanmış olanlarda konulan meme kanseri tanılarındaki artış, tüm meme kanseri riski ile karşılaştırıldığında düşüktür. Anılan çalışmalar nedensellik ilişkisi konusunda kanıtlar getirmemektedir. Gözlenen artmış risk paterni, KOK kullanıcılarında meme kanserinin daha erken tanınmasına, KOK'ların biyolojik etkilerine veya ikisinin kombinasyonuna bağlı olabilir. KOK kullanmış olanlarda tanı konan meme kanserleri hiç kullanmamış olanlara göre klinik olarak daha az ilerlemiş olma eğilimi gösterir.

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

Maligniteler hayatı tehdit edebilir ya da ölümcül seyredebilir.

Diğer durumlar

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

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

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

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

Karaciğer fonksiyonlarının akut veya kronik olarak bozukluklarında, karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmeye kadar KOK kullanımını kesilmelidir. İlk kez gebelikte ya da daha önce seks steroidlerinin kullanımı sırasında oluşmuş olan kolestatik sarılığın tekrarlaması KOK kullanımının sonlandırılmasını gerektirir.

KOK'lar periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerinde etkili olabiliyorsa da, düşük dozlu KOK kullanan bir diyabetik hastada tedavi rejiminde değişiklikler yapma gerekliliğini gösteren bir kanıt yoktur. Ancak, KOK kullanımının ilk zamanlarında diyabetik kadınlar dikkatle gözlenmelidir.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit KOK kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

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

ALT yükselmeleri

Hepatit C virüsü enfeksiyonları (HCV) için tedavi gören hastalarda, ribavirinli veya ribavirinsiz, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir içeren tıbbi ürünlerle yapılan klinik çalışmalar sırasında, normalin üst sınırının (ULN) 5 katından fazla transaminaz (ALT) yükselmeleri, kombine hormonal kontraseptifler (KHK'lar) gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda önemli ölçüde daha sık meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar ve bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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, CYBELLE'in diğer KHK'lara kıyasla riski de dahil

olmak üzere venöz ve arteriyel tromboz bilgilerine kadının dikkatini çekmek önemlidir. Ayrıca kadın, kullanma talimatını dikkatle okuması ve yapılan tavsiyelere uyması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu değerlendirmelerin içeriği ve sıklığı ilgili kılavuzlar doğrultusunda olmalı ve kadına özgü şekilde uyarlanmalıdır. Kullanıcılar hormonal kontraseptiflerin HIV enfeksiyonları (AIDS) ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruyucu olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir.

Azalmış etkinlik:

KOK'ların etkinliği tablet alımı unutulduğunda, kusma, diyare gibi mide-bağırsak bozuklukları olması halinde, ya da eş zamanlı ilaç tedavilerinde azalabilir.

Azalmış siklus kontrolü:

Tüm KOK'larda, özellikle kullanımın ilk aylarında düzensiz kanamalar (lekelenme veya kırılma kanaması) gelişebilir. Bu nedenle herhangi bir düzensiz kanamanın değerlendirilmesi yaklaşık 3 siklusk bir adaptasyon süresinden sonra anlamlıdır. İlk 6 ayda CYBELLE kullanıcılarının % 50'den fazlasında kanama (lekelenme ve / veya ara kanama) rapor edilmiştir.

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

Bazı kadınlarda tablet alınmayan dönemde çekilme kanaması oluşmayabilir. Eğer KOK, "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" bölümünde belirtilen şekilde kullanıldıysa kadının gebe olması beklenmemektedir. Ancak KOK, ilk gerçekleşmeyen çekilme kanamasından önce kullanım kurallarına uygun kullanılmadıysa ya da çekilme kanaması iki kez gerçekleşmediyse KOK kullanımına devam etmeden önce gebelik bertaraf edilmelidir.

Depresif duygudurumu ve depresyon hormonal kontraseptif kullanımıyla sık görülen yan etkilerdir (bakınız Bölüm 4.8). Depresyon ciddi olabilir ve intihar davranışı ve intihar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Duygudurum dalgalanmaları ve depresif semptomlar olması halinde, bu semptomlar tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra ortaya çıksa dahi kadınlara doktorlarına başvurmaları önerilmelidir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz susuz (sıgır sütünden elde edilmiştir): Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

CYBELLE soya lesitini ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin CYBELLE ile etkileşimleri:

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

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 olarak 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.

Azalmış absorpsiyon: Metoklopramid gibi gastrointestinal motiliteyi artıran ilaçlar KOK'un absorpsiyonunu azaltabilir

KOK klirensi üzerine değişken etkilere sahip maddeler; örn;
KOK ile birlikte uygulandığında birçok HIV/HCV proteaz inhibitörü ve nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri plazma östrojen veya progesteron konsantrasyonlarını azaltabilmekte ya da artırabilmektedir. Bu değişiklikler bazı olgularda klinik açıdan anlamlı olabilir. Bu durumda ilave bir bariyer kontraseptif kullanılmalıdır.

KOK klirensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri)
Azol antifungaller (ör. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidler (ör. klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu gibi kuvvetli ve orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri östrojen veya progesterin 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'lerin diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi:
Oral kontraseptifler diğer bazı ilaçların metabolizmasını etkileyebilir. Buna bağlı olarak plazma ve doku konsantrasyonları artabilir (örn. siklosporin) veya azalabilir (örn. lamotrigin).

In vitro etinilestradiol hem CYP2C19, CYP1A1 ve CYP1A2'nin geri döndürülebilir inhibitörü, hem de CYP3A4/5, CYP2C8, ve CYP2J2'nin mekanizma temelli inhibitörüdür. Klinik çalışmalarda etinilestradiol içeren hormonal kontraseptifin uygulanması CYP3A4 substratlarının (ör. midazolam) plazma konsantrasyonlarında herhangi bir artışa yol açmaz ya da sadece zayıf bir artışa yol açarken, CYP1A2 substratlarının plazma konsantrasyonları hafif (ör. teofilin) veya orta düzeyde (ör. melatonin ve tizanidin) artabilmektedir. Troleandomisin ile KOK'ların birlikte kullanımı intrahepatik kolestaz riskini artırabilir.

Farmakodinamik etkileşimler

Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ve dasabuvir ve bunların ribavirinle veya ribavirinsiz kombinasyonlarını içeren doğrudan etkili antiviral (DEA) tıbbi ürünlerin etinilestradiol içeren tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmasının, ALT seviyelerinde sağlıklı kadın deneklerdeki ve HCV ile enfekte kadınlardaki normal değerlerin üst sınırının 20 katından daha yüksek artışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Bu nedenle, CYBELLE kullanıcıları, bu kombinasyona sahip ilaç rejimiyle tedaviye başlamadan önce alternatif bir kontrasepsiyon yöntemine (örneğin, sadece progestajenle kontrasepsiyon veya hormonal olmayan yöntemler) geçmelidir. CYBELLE, bu kombinasyona sahip ilaç rejimi ile tedaviyi tamamladıktan 2 hafta sonra yeniden başlatılabilir.

Diğer etkileşim şekilleri:

Laboratuvar testleri:

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Böbrek yetmezliği: CYBELLE böbrek yetmezliği olan hastalarda özel olarak araştırılmamıştır. Mevcut veriler bu hasta popülasyonunun tedavisinde bir değişiklik yapılmasını gerektirmemektedir.

Pediyatrik popülasyon: CYBELLE yalnızca menarştan sonra endikedir.

Geriatrik popülasyon: Geçerli değildir. CYBELLE menopozdan sonra endike değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

CYBELLE gebelik sırasında endike değildir. Kadının CYBELLE kullandığı sırada hamile kalması halinde, ilacı kullanmaya devam etmemesi gerekmektedir.

Gebelik dönemi

CYBELLE gebelikte kullanımı kontrendikedir. CYBELLE kullanımı sırasında gebelik meydana gelmesi durumunda kullanım durdurulmalıdır. Ancak, yaygın epidemiyolojik çalışmalar gebeliğinden önce KOK kullanmış olan kadınların çocuklarında doğumsal kusur riskinde herhangi bir artışı ya da gebeliğin erken döneminde yanlışlıkla KOK kullanıldığında oluşan bir teratojenik etkiyi göstermemiştir.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

CYBELLE bir oral kontraseptiftir. Kullanıldığı sürece fertiliteyi engeller.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

CYBELLE 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.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Sıvı tutulumu

Seyrek: Glukoz toleransında bozulma

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresif duygu durumu, duygu durum değişiklikleri

Yaygın olmayan: Libido azalması

Seyrek: Libido artışı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Migren

Göz hastalıkları

Seyrek: Kontakt lense intolerans

Bilinmiyor: Optik sinir iltihabı

Vasküler hastalıkları

Seyrek: Venöz tromboembolik bozukluklar**, arteriyel tromboembolik bozukluklar**

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Kusma, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker

Seyrek: Eritema nodozum, eritema multiforme

Bilinmiyor: Akne*

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Meme ağrısı, meme hassasiyeti

Yaygın olmayan: Memede hipertrofi

Seyrek: Vajinal akıntı, memede akıntı

Araştırmalar

Yaygın: Kiloda artış

Yaygın olmayan: Kan basıncında artış

Seyrek: Kiloda azalma

*KOK kullanımıyla ilişkiye dair sonuca varılmamış olan durumların ortaya çıkışı veya kötüleşmesi.

** -Bir grup KOK'u kapsayan epidemiyolojik çalışmalardan gelen tahmini sıklık.

- 'Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar' aşağıda belirtilen tıbbi kayıtları özetler:

Periferik derin venöz oklüzyonu, tromboz ve embolizm/Pulmoner vasküler oklüzyon, tromboz, embolizm ve enfarktüs/Miyokard enfarktüsü/Serebral enfarktüs ve hemorajik olarak belirtilmeyen inme

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

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

Çok düşük frekanslı advers reaksiyonlar ya da KOK grubuna bağlı olduğu düşünülen gecikmeli başlayan belirtiler aşağıda verilmiştir (Ayrıca bkz. Bölümler "4.3 Kontrendikasyonlar" ve "4.4 özel kullanım uyarıları ve nlemleri"):

Tümörler

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

Diğer koşullar

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

Etkileşimler

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımına bağlı bildirilen ciddi yan etki yoktur. Görülebilecek belirtiler, bulantı, kusma ve 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, oral kontraseptif
ATC kodu: G03AA07

Etki mekanizması

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

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

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 ağırlı 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

Levonorgestrel

Genel Özellikler

Emilim:

Ağızdan alınan levonorgestrel hızla ve tamamen emilir. CYBELLE'in alımını takiben yaklaşık 1,3 saat sonra 2,3 ng/ml olan en yüksek etkin madde düzeyine ulaşılmıştır. Oral uygulama sonrasında levonorgestrel'in biyoyararlılığı hemen hemen % 100'dür.

Dağılım:

Levonorgestrel serum albuminine ve SHBG'e (seks hormonu bağlayıcı globulin) bağlanır. Yaklaşık %65'i spesifik olarak SHBG'e ve yaklaşık %34'ü non-spesifik olarak albumin bağlanırken, toplam konsantrasyonun yalnızca %1.1'i bağlanmamış halde bulunur. SHBG'de etinilestradiolle uyarılmış artış serum proteinlerine bağlı levonorgestrel oranını etkiler, SHBG'e bağlı fraksiyonda artışa, albumine bağlı fraksiyonda azalmaya yol açar. Levonorgestrel'in dağılım hacmi yaklaşık 129 L'dir.

Biyotransformasyon:

Levonorgestrel büyük ölçüde metabolize olur. Plazmadaki ana metabolitler konjüge ve konjüge olmayan 3 α , 5 β -tetrahidrolevonorgestrel'in formlarıdır. İn vitro ve in vivo çalışmalara göre CYP3A4, levonorgestrel metabolizmasına dahil olan ana enzimdir.

Plazmadan klerens hızı yaklaşık 1,0 mL/dak/kg'dır.

Eliminasyon:

Levonorgestrel serum seviyeleri 2 fazda azalır. Terminal dispozisyon fazı yaklaşık 25 saatlik bir yarılanma ömrüyle karakterizedir.

Levonorgestrel değişmemiş olarak atılmaz. Yaklaşık 1 günlük yarılanma ömrü olan metabolitler halinde böbrek ile safradan hemen hemen eşit miktarlarda atılır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Günlük alımı takiben ilaç serum seviyeleri, 3 kat artar, tedavi siklusunun ikinci yarısında sabit durum koşullarına ulaşır. Levonorgestrel farmakokinetiği, etinilestradiolle birlikte uygulandığında 1,5-1,6 kat artan SHBG seviyelerinden etkilenir. Sabit durumda, klerens oranı ve dağılım hacmi, sırasıyla 0,7 mL/dak/kg ve yaklaşık 100 L olarak hafifçe azalır.

Etinilestradiol

Genel Özellikler

Emilim:

Oral olarak alınan etinilestradiol hızla ve tamamen emilir. 1-2 saat sonra en yüksek plazma düzeyi olan yaklaşık 50 pg/mL'ye ulaşılır. Emilim ve karaciğerden ilk geçiş esnasında etinilestradiol yoğun bir metabolizasyona uğrar ve yaklaşık % 20-65 gibi kayda değer bir ferdi değişkenlikle yaklaşık % 45 ortalama oral biyoyararlılık ile sonuçlanır.

Dağılım:

Etinilestradiol serum albuminine yüksek oranda fakat non-spesifik olarak (yaklaşık % 98) bağlanır ve SHBG serum konsantrasyonlarında bir artışa neden olur. Dağılım hacmi yaklaşık 2,8-8,6 L/kg olarak bildirilmiştir.

Biyotransformasyon:

Etinilestradiol ince bağırsak ve karaciğerde presistemik konjugasyona uğrar. Etinilestradiol esas olarak aromatik hidroksilasyon ile metabolize olur ancak, pek çok hidroksillenmiş ve metillenmiş metabolitler oluşur ve bunlar serbest metabolit veya glukronid ve sülfat konjugatları olarak bulunurlar. Metabolik klerens hızı 2,3 - 7 mL/dak/kg olarak bildirilmiştir.

Eliminasyon:

Etinilestradiol serum seviyeleri yarı ömürleri sırasıyla 1 saat ve 10-20 saat ile karakterize olan 2 dispozisyon fazında azalır. Etinilestradiol değişmemiş olarak atılmaz. Yaklaşık 1 günlük yarılanma ömrü olan metabolitler halinde böbrek ve safradan 4:6 oranında atılır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Etinilestradiol serum konsantrasyonları, CYBELLE'in günlük oral uygulamasından sonra yaklaşık 2 kat artar. Serumdan terminal dispozisyon fazının değişik yarılanma ömürlerine ve günlük alıma göre, etinilestradiolün sabit durum serum seviyelerine yaklaşık 1 hafta sonra ulaşılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz susuz (sığır sütünden elde edilmiştir)

Povidon K-30

Magnezyum stearat

Film kaplama

Polivinil alkol

Maekrogol

Soya lesitini

Talk

Titanyum dioksit

Kırmızı demir oksit

Kırmızı alüminyum lake

Mavi alüminyum lake

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

21 adet film kaplı tablet içeren PVC/PVDC-Alu blisterde.

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

Uygulanabilir değildir. Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine" uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Exeltis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Kültür Mah. Nispetiye Cad. No: 56, Akmerkez

B Blok Kat: 6 D: 574 Etiler, Beşiktaş / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/656

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

11.09.2020