

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MESIGYNA® 5 mg+50 mg/1 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin Maddeler:** 1 mL kullanıma hazır enjektör 50 mg noretisteron enantat ve 5 mg estradiol valerat içerir.

#### **Yardımcı madde(ler):**

Hint yağı 545,43 mg

Benzil benzoat 424,17 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektör.

Berrak, partikül içermez.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Hormonal kontrasepsiyon (doğum kontrolü).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:**

MESIGYNA ayda bir uygulanır. Tüm enjeksiyonlar en az 27 en çok 33 gün ara ile yapılmalıdır.

##### **Uygulama şekli:**

MESIGYNA, doğru şekilde kullanıldığında yılda yaklaşık % 1 başarısızlık oranına sahiptir. Enjeksiyonlar arasındaki süre uzadığında başarısızlık oranı artabilir.

MESIGYNA daima derin intramusküler enjeksiyon şeklinde (tercihen intragluteal, alternatif olarak üst kola) uygulanmalıdır. Enjeksiyon son derece yavaş yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8). Yağlı solüsyon şırıngaya çekildikten sonra hemen enjekte edilir. MESIGYNA solüsyonunun enjeksiyon yerinden geri akmasını önlemek için enjeksiyon yerine bir yara bandının (flaster) yapıştırılması önerilir.

##### **MESIGYNA'ya başlangıç:**

Bir önceki ay hormonal kontraseptif kullanımı yoksa:

Eğer mümkün ise, MESIGYNA kadının doğal siklusunun ilk günü, yani kanamanın başladığı gün uygulanmalıdır. Uygulamanın siklusun 2.-5. günleri arasında yapılması da kabul edilebilir, ancak bu durumda enjeksiyonu takip eden 7 gün boyunca ilave olarak bir bariyer yöntemi kullanılmalıdır.

Bir kombine hormonal kontraseptiften (KOK) geçiş (KOK, vajinal halka, transdermal flaster): MESIGYNA tercihen KOK hormon içeren drajelerini en az 7 gün boyunca aldıktan sonra veya son hormon içeren drajenin alınmasından hemen sonra uygulanmalıdır. Vajinal halka ya da transdermal flaster kullanılması durumunda, döngü paketindeki son halkanın ya da flasterin çıkarıldığı gün ya da en geç bir sonraki uygulamanın yapılması gereken gün MESIGYNA kullanmaya başlamalıdır.

Yalnız progesteron 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, diğer bir enjeksiyon yönteminde ise bir sonraki enjeksiyonun yapılması gereken gün) geçiş yapılabilir. Ancak tüm bu koşullarda enjeksiyondan sonraki ilk 7 gün boyunca ek bir bariyer yöntemi kullanılması önerilir.

İlk trimester düşüğünü takiben:

Enjeksiyon, düşüğün gerçekleştiği günü takip eden hafta içindeki herhangi bir gün yapılabilir. Bu durumda ek kontraseptif yöntemlere ihtiyaç duyulmaz.

Doğumu veya ikinci trimester düşüğünü takiben:

Emziren kadınlar için bkz. Bölüm 4.6.

Emzirmeyen kadınlarda ise, MESIGYNA enjeksiyonuna doğumu veya ikinci trimester düşüğünü takiben 21. ile 28. günler arasında veya doğum sonrası ilk kanamada başlanmalıdır. Daha sonra başlandığı takdirde MESIGYNA uygulanmasını takip eden 7 gün ek bir bariyer yöntemi kullanılmalıdır. Bununla birlikte, eğer o zamana kadar ilişki gerçekleşiyse, MESIGYNA kullanımı başlamadan önce gebelik ekarte edilmeli veya ilk menstruel kanama beklenmelidir.

Sonraki enjeksiyonların planlanması

İkinci ve takip eden tüm enjeksiyonlar siklus durumuna bakılmaksızın  $30 \pm 3$  günlük aralıklarla (en az 27, en çok 33 gün ara ile) yapılır.

Enjeksiyon aralığı 33 günü aştığı günden itibaren kontraseptif korunma yetersiz olacaktır ve bu durumda kadın ek koruma yöntemleri kullanması için uyarılmalıdır.

Çekilme kanaması bir enjeksiyondan en çok 30 gün sonra gerçekleşmezse, uygun bir test ile gebelik olasılığı araştırılmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

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

**Böbrek yetmezliği:** MESIGYNA böbrek yetmezliği olan hastalarda özel olarak araştırılmamıştır. Mevcut veriler bu hasta popülasyonun tedavisinde bir değişiklik yapılmasını ileri sürmemektedir.

**Pediyatrik popülasyon:** MESIGYNA yalnızca menarştan sonra endikedir.

**Geriyatrik popülasyon:** Uygulanabilir değildir. MESIGYNA menopozdan sonra endike değildir.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

MESIGYNA östrojen ve progestojen içerdiğinden kullanımı için dikkat edilmesi gereken noktalar KOK kullanımındakilere benzerdir. MESIGYNA aşağıdaki durumların varlığında kullanılmamalıdır. MESIGYNA kullanırken aşağıdaki durumlardan herhangi birinin görülmesi halinde kullanım derhal durdurulmalıdır.

- Venöz veya arteriyel trombotik/tromboembolik olayların (örn. derin ven trombozu, pulmoner emboli, miyokard infarktüsü) veya serebrovasküler bir olayın varlığı ya da öyküsü,
- Bir tromboz prodromunun varlığı veya öyküsü (örn. geçici iskemik atak, angina pectoris)
- Venöz veya arteriyel tromboz için ciddi risk (bkz. Bölüm 4.4),
- Fokal nörolojik belirtili migren öyküsü,
- Vasküler tutulumlu diabetes mellitus,

- Ağır karaciğer hastalığı varlığı (karaciğer fonksiyon değerleri normale dönmedikçe),
- Karaciğer tümörü varlığı veya öyküsü (iyi veya kötü huylu),
- Eğer seks steroidlerinden etkileniyorsa genital organların veya memenin bilinen ya da şüpheli malign hastalıkları,
- Tanı konulmamış vajinal kanama,
- Bilinen gebelik veya gebelik şüphesi,
- Etkin ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

Bu bölüm içine dahil edilebilecek, kombine enjektabl kontraseptiflerin risk faktörlerinin araştırıldığı epidemiyolojik çalışmalar bulunmamaktadır. Kombine enjektabl kontraseptifler için dikkat edilmesi gereken uyarılar ve önlemler, KOK'ların kullanımını sonucu elde edilmiş deneyime dayanmaktadır.

##### **Özel kullanım uyarıları**

Aşağıda belirtilen durumlardan / risk faktörlerinden herhangi birinin bulunması durumunda bireysel olarak KOK'ların kullanımına ait yararlar olası risklere karşı tartılmalı ve tedaviye başlamadan önce kullanıcı ile birlikte tartışılmalıdır. Risk faktörlerinin veya bu durumlardan herhangi birinin ilk kez ortaya çıkması ya da olayların şiddetlenmesi, artması halinde hemen doktora başvurulmalıdır. Tedavinin sürdürülmesi veya bırakılması kararını doktor vermelidir.

##### **Dolaşım bozuklukları**

Epidemiyolojik çalışmalar KOK kullanımı ile miyokard infarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve serebrovasküler olaylar gibi arteriyel ve venöz, trombotik ve tromboembolik hastalık riskindeki artış arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür. Ancak bu durumlara nadiren rastlanır.

Venöz tromboembolizm (VTE) riski kullanımın ilk yılında en yüksektir. Bu yüksek risk bir KOK'a başlarken ya da aynı veya farklı bir KOK'a tekrar başlarken (4 hafta ya da daha uzun bir süre hap kullanmadıktan sonra) mevcuttur. 3 kollu prospektif, geniş bir kohort çalışmasından elde edilen veriler söz konusu riskteki artışın özellikle ilk 3 ay boyunca mevcut olduğunu göstermektedir.

Düşük östrojen dozlu (<50 mikrogram etinilestradiol) KOK kullananlarda VTE açısından toplam risk KOK kullanmayıp gebe olmayan kadınlardaki riskten iki ila üç kat daha yüksektir ve gebelik ile doğumla ilişkilendirilen riskten daha düşük kalmaktadır. Kombine enjektabl kontraseptif kullanıcılarında VTE riskinde fazladan bir artış olduğu göz ardı edilemez.

VTE yaşamı tehdit eder nitelikte olabilir ya da ölümcül seyredebilir (olguların %1-2'sinde).

Derin ven trombozu ve/veya pulmoner embolizm şeklinde ortaya çıkan VTE tüm KOK'ların kullanımını sırasında ortaya çıkabilir.

KOK kullanıcılarında trombozun son derece nadir olarak, hepatik, mezenterik, renal, serebral veya retinal ven ve arterler gibi diğer damarlarda da görülebildiği bildirilmiştir.

Derin ven trombozu (DVT) semptomları arasında bacakta tek taraflı ya da bacadaki bir ven boyunca şişme; bacakta yalnızca ayakta dururken ya da yürürken hissedilebilen ağrı ya da hassasiyet, etkilenen bacakta sıcaklık artışı; bacakta ciltte kırmızılık ya da renk değişikliği sayılabilir.

Pulmoner embolizm (PE) semptomları aşağıdakileri kapsayabilir: Aniden ortaya çıkan, açıklanamayan nefes darlığı ya da hızlı soluma; kanın söz konusu olabileceği ani öksürük; derin solunumla artabilen keskin göğüs ağrısı; anksiyete hissi; şiddetli dengesizlik ya da baş dönmesi; hızlı veya düzensiz kalp atışı. Bu semptomlardan bazıları (ör, “nefes darlığı”, “öksürük”) özgül değildir ve daha yaygın ya da daha az şiddetli olaylar (ör, solunum yolu enfeksiyonları) şeklinde yanlış yorumlanabilir.

Arteriyel tromboembolik bir olay serebrovasküler olay, vasküler oklüzyon ya da miyokard infarktüsünü (MI) içerebilir. Serebrovasküler bir olaya ilişkin semptomlar şunlardır: Yüzde, bacak veya kolda, özellikle vücudun bir tarafında ani hissizlik ya da güçsüzlük; ani konfüzyon, konuşma ya da kavramada güçlük; bir ya da her iki gözde ani görme güçlüğü; ani yürüme güçlüğü, baş dönmesi, denge ya da koordinasyon kaybı; bilinen nedeni olmayan ani, şiddetli veya uzun süren baş ağrısı; bilinç kaybı ya da nöbetin eşlik ettiği ya da tek başına bayılma. Vasküler oklüzyona ilişkin diğer belirtiler; bir ekstremitedeki ani ağrı, şişme ya da mavi tonda hafif renk değişikliği; akut batın olabilir.

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 boğulma hissi; terleme, bulantı, kusma ya da baş dönmesi; aşırı güçsüzlük, anksiyete ya da nefes darlığı; hızlı veya düzensiz kalp atışı.

Arteriyel tromboembolizm yaşamı tehdit eder nitelikte olabilir ya da ölümcül seyredebilir. Risk faktörleri kombinasyonuna sahip olan veya tekil risk faktörünü daha yüksek şiddette sergileyen kadınlarda artan sinerjistik tromboz riski potansiyeli dikkate alınmalıdır. Bu artan risk basit bir kümülatif faktör riskinden daha yüksek olabilir. Negatif bir risk fayda değerlendirmesi halinde KIK (Kombine enjektabl kontraseptif) reçete edilmemelidir. (bkz. Bölüm 4.3)

Venöz veya arteriyel trombotik/tromboembolik durumlar ya da serebrovasküler olay riski aşağıdaki faktörlerle artar:

- Yaş
- Obezite (vücut kitle indeksinin  $30 \text{ kg/m}^2$  üzerinde olması)
- Aile öyküsü varlığı (bir kardeşte ya da anne-babada daha erken yaşlarda venöz veya arteriyel tromboemboli). Eğer kalıtsal bir predispozisyondan şüphelenilirse, kombine hormonal kontraseptif kullanımına karar verilmeden önce bir uzmana danışılmalıdır.
- Uzun süreli immobilizasyon, büyük cerrahi girişim, bacaklara uygulanan herhangi bir cerrahi girişim veya majör travma. Bu durumlarda kombine enjektabl kontraseptif kullanımının (elektif cerrahi girişim durumunda son enjeksiyon 8 hafta önceden olmak üzere) kesilmesi ve tamamen remobilize olunmasını takiben 2 haftadan önce yeniden başlanmaması önerilir.
- Sigara (içilen sigara sayısı arttıkça ve ilerleyen yaşla, özellikle 35 yaşın üzerindeki kadınlarda risk daha fazla artar)
- Dislipoproteinemi
- Hipertansiyon
- Migren

- Kalp kapak hastalığı
- Atriyal fibrilasyon

KOK kullananlarda variköz venlerin ve yüzeysel tromboflebitin VTE üzerindeki olası rolü konusunda görüş birliği yoktur.

Lohusalık süresince söz konusu olacak artmış tromboemboli riski göz önüne alınmalıdır (Gebelik ve laktasyon ile ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.6).

Dolaşım sistemindeki advers olaylar ile ilişkilendirilebilecek diğer durumlar arasında diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, hemolitik üremik sendrom, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) vardır. Orak hücreli anemisi olan hastalarda kombine enjektabl kontraseptiflerin kullanımı hakkında veri yoktur, ancak homozigot orak hücreli anemisi olan hastalar artmış tromboz riski taşıyabilirler.

Kombine enjektabl kontraseptif kullanımı sırasında migren sıklığı veya şiddetinde (serebrovasküler bir olayın öncüsü olabilecek) bir artış, kullanımı derhal kesmek için bir neden olabilir.

Venöz veya arteriyel trombozun kalıtsal veya edinilmiş predispozisyonunun göstergesi olabilecek biyokimyasal faktörler arasında aktive protein C (APC) rezistansı, hiperhomosisteinemi, antitrombin-III yetersizliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği ve antifosfolipid antikorları (antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanı) vardır.

Risk/yarar karşılaştırmasını yaparken hekim herhangi bir durumun uygun tedavisinin tromboz riskini azaltabileceğini ve gebelik sırasındaki tromboz riskinin hormonal kontraseptif kullanımıyla bağlantılı riskten daha yüksek olduğunu göz önüne almalıdır.

#### Tümörler

Kombine enjektabl kontraseptiflerin olası neoplazi riskleri olduğunu destekleyen çok az kanıt bulunmaktadır. Bu konudaki referanslar da KOK'lardan elde edilen deneyimlere dayanmaktadır.

Maligniteler yaşamı tehdit edebilir veya ölümcül bir sonuç sergileyebilir.

#### Servikal kanser:

Latin Amerika'daki kadınlarda yapılmış bir epidemiyolojik değerlendirmede dihidroksiprogesteron asetojenid ve bir estradiol esteri içeren aylık bir enjektabl kontraseptif ile servikal kanser riski arasında bağlantı gözlenmemiştir. ABD'de enjektabl kontraseptif kullananlarda servikal skuamöz intraepitelyal lezyon gelişmesi riskinde artış saptanmamıştır.

Servikal kanser için en önemli risk faktörü süregelen human papilloma virus (HPV) enfeksiyonudur. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda uzun süre KOK kullanımının servikal kanser riskinde artışa neden olabileceği bildirilmiştir ancak bu bulguların KOK kullanımının hangi etkilerine bağlı olabileceği (servikal inceleme, hormonal olmayan kontraseptif kullanımı dahil olmak üzere seksüel davranış) halen tartışılmaktadır.

#### Meme ve over kanserleri:

MESIGYNA'da bulunan östrojen progestojenin meme ve over kanseri riski üzerine etkileri araştırılmamıştır.

54 epidemiyolojik çalışmanın meta analizi sonucu halen KOK kullanan kadınlarda tanı konan meme kanseri bağıl riskinde hafif bir artış saptanmıştır (RR=1,24). Bu artmış risk KOK'un kesilmesini takiben on yıl içinde azalarak kaybolmaktadır. Meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda nadir olduğundan, halen oral kontraseptif 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.

**Karaciğer tümörleri:**

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. MESIGYNA kullanan kadınlarda şiddetli üst batın ağrısı, karaciğerde büyüme veya batın içi kanama bulgularının ortaya çıkması durumunda ayırıcı tanıda bir karaciğer tümörü göz önüne alınmalıdır.

**Diğer durumlar**

Kombine oral kontraseptif kullanan birçok kadında kan basıncında küçük artışlar bildirilmişse de, klinik açıdan önemli artışlar nadirdir. Ancak MESIGYNA kullanımı sırasında, klinik olarak anlamlı ve geçmeyen hipertansiyon gelişmesi durumunda hekimin kombine kontraseptifi kesmesi ve hipertansiyonu tedavi etmesi uygun olur. Eğer normotansif değerler antihipertansif tedavi ile sağlanabiliyorsa ve uygun bulunursa MESIGYNA kullanımına tekrar başlanabilir.

Aşağıdaki koşulların hem gebelikte hem de KOK kullanımı ile meydana geldiği veya kötüleştiği bildirilmiştir ve bu durumlar kombine enjektabl kontraseptif kullanıcılarında da görülebilir, ancak nedensel bir ilişki olduğuna dair yeterli kanıt yoktur: kolestaza bağlı sarılık ve/veya kaşıntı; safra taşı oluşumu; porfiri; sistemik lupus eritematozus; hemolitik üremik sendrom; Sydenham koresi; herpes gestationis; otoskleroza bağlı duyma kaybı.

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

Kombine enjektabl kontraseptiflerde bulunan steroid hormonlar karaciğerde metabolize edildikleri için teorik olarak karaciğer fonksiyonu daha önceden etkilenmiş olan kadınlarda advers etkilere yol açabilirler. Karaciğer fonksiyonlarının akut veya kronik bozulmaları, karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesine kadar MESIGYNA kullanımının kesilmesini gerektirebilir. İlk kez gebelikte ya da daha önce seks steroidlerinin kullanımı sırasında oluşmuş olan kolestatik sarılığın tekrarlaması MESIGYNA kullanımının sonlandırılmasını gerektirir.

Kombine enjektabl kontraseptifler periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerinde etkili olabiliyorsa da, diyabetik bir hastada tedavi rejiminde değişiklikler yapma gerekliliğini gösteren bir kanıt yoktur. Ancak, kombine enjektabl kontraseptif kullanan diyabetik kadınlar dikkatle gözlenmelidir.

Aşağıdaki durumlar KOK kullanımı ile ilişkilidir ve kombine enjektabl kontraseptif kullananlar için de geçerli olabilir: Crohn hastalığı ve ülseratif kolit, özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda kloazma. Kloazmaya eğilimi olan kadınlar hormonal kontraseptif kullandıkları sürece güneşe veya ultraviyole ışınlarına maruz kalmaktan kaçınmalıdırlar.

Tüm yağlı çözeltilerle olduğu üzere, MESIGYNA doğrudan kas içine ve çok yavaş bir biçimde enjekte edilmelidir. Yağlı çözeltilere ilişkin pulmoner mikroembolizm; öksürük, dispne ve göğüs ağrısı gibi belirtilere ve semptomlara yol açabilir. Kırıklık, hiperhidroz, baş dönmesi, parestezi ve senkop gibi vazovagal reaksiyonlarda dahil olmak üzere diğer belirti ve semptomlar da mevcut olabilir. Bu reaksiyonlar enjeksiyon sırasında ya da enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkabilir ve geri dönüşür niteliktedir. Tedavi genellikle destekleyicidir; ör. oksijen uygulaması.

Tıbbi muayene / konsültasyon:

MESIGYNA kullanımına başlanması ya da tekrarlanması öncesinde, kontrendikasyonlar ve uyarılar rehberliğinde tam bir tıbbi anamnez alınmalı, fiziksel muayene yapılmalı ve periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Periyodik tıbbi değerlendirme, kontrendikasyonlar (ör. geçici iskemik atak) ya da risk faktörleri (ör. venöz ya da arteriyel tromboz aile öyküsü) kombine enjektabl kontraseptif (KEK) kullanımı sırasında ilk kez ortaya çıkabileceğinden önemlidir. Bu değerlendirmelerin sıklığı ve şekli kılavuzlara göre belirlenmeli ve bireysel olarak adapte edilmelidir ancak, genel olarak kan basıncı kontrolü, meme, karın ve pelvik organları ve aynı zamanda servikal sitolojiyi içermelidir.

Enjektabl kontraseptiflerin HIV enfeksiyonu (AIDS) ve diğer cinsel yolla geçen hastalıklara karşı koruyucu olmadığı bilgisi kullanıcılara verilmelidir.

Azalmış etkinlik

MESIGYNA'nın etkinliği örn. enjeksiyona uzun süre ara verildiğinde (bkz. Bölüm 4.2, sonraki enjeksiyonların zamanlaması) veya birlikte başka bir ilaç kullanımında (bkz. Bölüm 4.5) azalabilir.

Azalmış siklus kontrolü

Tüm hormonal kontraseptiflerde, özellikle kullanımın ilk aylarında düzensiz kanamalar (lekelenme veya kırılma kanaması) gelişebilir. Bu nedenle herhangi bir düzensiz kanamanın değerlendirilmesi yaklaşık 3 sikluluk bir adaptasyon süresinden sonra anlamlıdır.

MESIGYNA için düşük bir düzensiz kanama (< %8) ve düşük bir amenore (< %3) sıklığı, ve düzensiz kanama nedeni ile düşük bir tedaviye devam etmeme oranı (< %5,1) gözlenmiştir. MESIGYNA'nın ilk enjeksiyonundan sonra azalmış bir siklus uzunluğu (11-15 gün) gözlenmiştir.

MESIGYNA'nın ilk enjeksiyondan 1-2 hafta sonra normal olarak bir vajinal kanama oluşmaktadır. Bu durum normaldir ve tedaviye düzenli devam edildiğinde bu kanamalar 30 günlük aralıklarla meydana gelmektedir. Aylık enjeksiyon zamanı normal olarak kanamasız döneme rastlayacaktır.

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

Bazı kadınlarda enjeksiyonu takip eden 30 gün içinde çekilme kanaması oluşmayabilir, bu durumda uygun bir test kullanarak gebeliği ekarte etmek gerekir. Bununla birlikte, şayet MESIGYNA “4.2 Pozoloji ve uygulama şekli” bölümünde belirtildiği gibi enjekte edilmiş ise kadının gebe olması çok düşük bir olasılıktır.

**Doğurganlığın geri dönüşü**

MESIGYNA’yi 2-3 yıl kullanan kadınlarda pituiter-ovaryan eksen üzerine uzun süreli inhibitör etki gözlenmemiştir. Ovülasyon, MESIGYNA’nın kesilmesinden sonra, kadınların % 19’unda tedavi sonrası ilk siklusta, % 67’sinde ise ikinci siklusta gerçekleşmiştir.

MESIGYNA, hint yağı içerdiğinden şiddetli alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

MESIGYNA benzil benzoat içermektedir. Bu nedenle, yeni doğmuş bebeklerde sarılık riskini arttırabilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Aşağıdaki etkileşimler literatürde kombine oral kontraseptifler için bildirilmiştir ve kombine enjektabl kontraseptifler için de geçerli olabilir.

**Etkileşimler:**

Mikromozal enzimleri indükleyen ilaçlar ile arasındaki etkileşimler seks hormonu klirensinde artışa neden olabilir, bu durum da ara kanamalara 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.

Bu ilaçlardan herhangi biri ile kısa süreli tedavi edilmekte olan kadınlar, hormonal kontraseptif dışında geçici 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 kullanmalıdırlar.

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

KIK 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.

KIK’lerin klirensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri)

Azol antifungaller (örn. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidler (örn. klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu gibi güçlü ve orta CYP3A4 inhibitörleri östrojenin veya progestinin ya da her ikisinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

**KIK’ların diğer ilaçlar üzerine etkisi**

Hormonal kontraseptifler diğer bazı ilaçların metabolizmaları ile etkileşebilmektedir. Buna bağlı olarak plazma ve doku konsantrasyonları etkilenebilir (örn. siklosporin).



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 eşzamanlı kullanılacak ilacın prospektüsüne ya da kullanma talimatına başvurulmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Karaciğer yetmezliği:**

MESIGYNA şiddetli karaciğer hastalıkları olan kadınlarda kontrendikedir. Ayrıca '4.3 Kontrendikasyonlar' bölümüne bakınız.

##### **Böbrek yetmezliği:**

MESIGYNA böbrek yetmezliği olan hastalarda özel olarak araştırılmamıştır. Mevcut veriler bu hasta popülasyonunun tedavisinde bir değişiklik yapılmasını ileri sürmemektedir.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

MESIGYNA yalnızca menarştan sonra endikedir.

##### **Geriatrik popülasyon:**

Uygulanabilir değildir. MESIGYNA menopozdan sonra endike değildir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye:** Gebelik kategorisi X'dir.

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

MESIGYNA gebeliği önlemek için kullanıldığından geçerli değildir.

##### **Gebelik dönemi:**

MESIGYNA gebelik döneminde kontrendikedir.

MESIGYNA kullanımı sırasında gebelik meydana gelmesi durumunda kullanım durdurulmalıdır. Ancak, yaygın epidemiyolojik çalışmalar ne gebeliğinden önce hormonal kontraseptif kullanmış olan kadınların çocuklarında doğumsal kusur riskinde herhangi bir artışı ne de erken gebeliği süresince yanlışlıkla hormonal kontraseptif kullanıldığında oluşan bir teratojenik etkiyi göstermiştir.

##### **Laktasyon dönemi:**

Hormonal kontraseptiflerin kullanımı süt miktarında azalmaya ve sütün bileşiminde değişikliğe yol açabileceğinden dolayı laktasyon etkilenebilir.

Kombine enjektabl kontraseptiflerin anne sütünün miktar ve içeriğine veya laktasyon süresine etkileri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. MESIGYNA'nın prolaktin veya memede süt üretimi üzerine herhangi bir etkisinin olduğuna dair kanıt yoktur. Bu yüzden doğumdan sonraki 6. aya dek veya emziren anne bebeğini süttten kesinceye kadar kombine enjektabl kontraseptif kullanımı genellikle önerilmemektedir. Kontraseptif steroidler ve metabolitleri küçük miktarlarda süte geçebilir.

## **Üreme yeteneği/Fertilite:**

MESIGYNA kombine hormonal kontraseptiftir. Kullanıldığı sürece fertilitiyi 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**

MESIGYNA ile en yaygın bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, karın ağrısı, kilo alma, baş ağrısı, depresif duygu durumu, duygu durum değişikliği, meme ağrısı, meme hassasiyetidir.

Bu reaksiyonlar kullanıcıların  $\geq 1\%$  'inde meydana gelir.

Ciddi advers reaksiyonlar arteriyel ve venöz tromboembolidir.

Aşağıdaki yan etkiler hormonal kontraseptif 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 ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonu

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Sıvı tutulumu

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Depresif duygu durumu, duygu durum değişiklikleri

Yaygın olmayan: Libido azalması

Seyrek: Libido artışı

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Migren

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Kontakt lense toleranssızlık

### **Vasküler hastalıklar**

Bilinmiyor: Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar\*

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Kusma, diyare

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü, ürtiker

Seyrek: Eritema nodozum, eritema multiforme

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın: Meme ağrısı, meme hassasiyeti

Yaygın olmayan: Memede hipertrofi

Seyrek: Vajinal akıntı, memede akıntı

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Seyrek: Enjeksiyon yeri reaksiyonu

### **Araştırmalar**

Yaygın: Kiloda artış

Seyrek: Kiloda azalma

\* 'Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar' aşağıdaki tıbbi durumları özetlemektedir: Periferik derin ven oklüzyonu, tromboz ve embolizm / Pulmoner vasküler oklüzyon, tromboz, embolizm ve enfarktüs / Miyokard enfarktüsü / Serebral enfarktüs ve hemorajik olarak belirtilmeyen inme

### **Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması**

Çok düşük sıklıkta veya semptomları çok geç başlayan, kombine oral kontraseptifler grubuyla ilgili olduğu düşünülen advers reaksiyonlar aşağıda listelenmektedir (ayrıca bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4):

#### **Tümörler**

- Meme kanseri tanı sıklığı oral kontraseptif kullananlarda çok hafif düzeyde artmıştır. Meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda seyrek görüldüğünden bu artış genel meme kanseri riskiyle ilişkili olarak küçüktür. KOK kullanımıyla neden sonuç ilişkisi bilinmemektedir.
- Karaciğer tümörleri (iyi veya kötü huylu)

#### **Diğer durumlar**

- KOK kullanımında artan pankreatit riski (hipertrigliseridemi olan kadınlar)
- Hipertansiyon
- KOK kullanımıyla bağlantısı kesin olmayan durumların ortaya çıkışı ya da bu durumların kötüye gitmesi: Kolestazla ilişkili sarılık ve/veya prurit; safra taşı oluşumu; porfiri; sistemik lupus eritematozus; hemolitik üremik sendrom; Sydenham koresi; herpes gestationis; otosklerozla ilişkili işitme kaybı
- Kalıtsal anjiyödem olan kadınlarda eksojen östrojenler anjiyödem semptomlarını indükleyebilir ya da alevlendirebilir
- Karaciğer fonksiyon bozuklukları
- Glikoz toleransında değişiklikler ya da periferik insülin direnci üzerinde etki
- Crohn hastalığı, ülseratif kolit
- Kloazma
- Rahim ağzı kanseri
- MESIGYNA gibi yağlı çözeltilerin enjeksiyonu sistemik reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir: Öksürük, dispne, göğüs ağrısı. Kırıklık, hiperhidroz, baş dönmesi, parestezi ya da senkop gibi vazovagal reaksiyonlar da dahil olmak üzere diğer belirti ve semptomlar da görülebilir.

#### **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**

MESIGYNA'nın tek kullanımlık enjeksiyon prezentasyonu ve uygulamanın bir hekim tarafından yapılması doz aşımı riskini minimize eder. Kombine kontraseptiflerin doz aşımı sonucu hiçbir ciddi zararlı etkisi bildirilmemiştir.

### **5. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Östrojenler ve progestojenler, sabit kombinasyonlar  
ATC kodu: G03AA05

MESIGYNA gebelikten esas olarak ovülasyonu inhibe ederek ve servikal mukusta değişiklikler oluşturarak korur. Endometriyumda oluşturduğu etki KOK'larca meydana getirilene benzerdir. MESIGYNA kullanımı ile normal menstruasyona benzer bir kanama paterni sağlanır.

MESIGYNA östrojen ve progestojen içerdiğinden kullanımı için dikkat edilmesi gereken noktalar KOK kullanımındakilere benzerdir. MESIGYNA'da bulunan östrojen doğal bir östrojendir ve dolaşımdaki en yüksek östrojen düzeyleri menstruel siklusun normal preovülatuar dönemindeki seviyeye ulaşır. Progestojen bileşeni olan noretisteron enantat kadınlarda antigonadotropik etkiler, endometriyumun sekretuar transformasyonu ve servikal mukusun koyulaşması gibi tipik progestagenik etkiler gösterir.

MESIGYNA lipid metabolizması üzerine olumlu etkilere sahiptir.

MESIGYNA gibi kombine enjektabl kontraseptiflerin sağlıklı kadınlarda karaciğer fonksiyonu üzerine minimum etkisi olduğu ve ilk geçiş etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte kombine enjektabl kontraseptiflerde bulunan steroid hormonlar karaciğerde metabolize edildikleri için teorik olarak karaciğer fonksiyonu daha önceden etkilenmiş olan bir kadında advers etkilere yol açabilirler.

#### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

##### **Genel Özellikler**

##### Emilim:

Noretisteron enantat (NET-EN) ve estradiol valeratın (E2-V) intramüsküler (i.m.) enjeksiyonunu takiben etkin maddeler noretisteron (NET) ve estradiolün (E2) biyoyararlanımı tamdır.

##### Dağılım:

50 mg noretisteron enantat ve 5 mg estradiol valerat kombinasyonunun i.m. enjeksiyonunu takiben yaklaşık 2 gün içerisinde ortalama 852 ve 1570 pmol/l arasında olan en yüksek estradiol plazma konsantrasyonlarına ve i.m. enjeksiyondan yaklaşık 4,1 ve 4,8 gün sonra 4,7-10,1 nmol/l olan en yüksek noretisteron plazma konsantrasyonlarına erişilir.

### Biyotransformasyon:

Her iki madde de tümüyle metabolize olur. Noretisteronun küçük bir kısmı, *in vivo* olarak etinilestradiole (EE) dönüşür. 200 mg NET-EN'in intramusküler yoldan uygulandığı bir çalışmada, bu dönüşüm 8 haftadan fazla bir süre ortalama olarak günde yaklaşık 4 µg EE'lik bir oral eşdeğer doza karşılık gelen sistemik bir EE maruziyetine yol açmıştır. Günlük ortalama oral eşdeğer dozlar, 200 mg NET-EN uygulanmasından sonraki ilk 2 hafta boyunca yaklaşık 10 µg EE olmuş, 3. haftada yaklaşık 5 µg EE'ye düşmüş ve 5. haftadan itibaren yaklaşık 2 µg EE olmuştur.

Noretisteronun östrojenik özelliğine bağlı metabolik özellikleri hakkındaki bulgular;, klinik kullanımında her zaman göz önüne alındığı ve gözleendiği için, mevcut kullanım önerilerini değiştirmez.

Estradiolün biyotransformasyonu, endojen hormon ile aynıdır.

### Eliminasyon:

İki etkin madde esterlerinin serbest kalma oranları farklı olduğundan estradiolün terminal yarılanma ömrü belirgin olarak daha kısadır. Böylece enjeksiyon periyodunun ikinci yarısında progesteron etkisi hakim olmaktadır.

Noretisteronun metabolitleri yaklaşık olarak eşit miktarlarda idrar ve dışkı ile, estradiol metabolitleri başlıca idrar ile elimine edilirler. 28 günlük bir enjeksiyon aralığında her iki maddeden yaklaşık % 85'i itrah edilir.

MESIGYNA'nın 28 günlük aralıklarla mükerrer uygulanması sonucu oluşan hafif noretisteron enantat akümülyasyonu, üçüncü uygulamadan hemen sonra sabit bir dengeye ulaşır.

Farmakokinetik ve biyotransformasyon açısından; i.m. uygulamaya bağlı olarak plazma noretisteron ve estradiol konsantrasyonlarının aktif bileşenlerin salım hızı düşük düzeydedir. Bundan dolayı metabolizmanın aşırı yüklenmesine bağlı olarak noretisteron enantat ve estradiol valeratın farmakokinetik ve biyotransformasyon etkileşimi beklenmez.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

İnsanda risk tahmini için, hayvan toksisite çalışmaları, preparatın iki komponenti ile yapıldı.

17β-estradiol ve noretisteron, sırasıyla; estradiol valerat ve noretisteron enantattan ester ayrılması ile serbestlenir. Bu yüzden, estradiol, noretisteron ve yine ayrılabilir bir ester olan noretisteron asetat ile preparatın toksisite profilinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Akut toksisite çalışmaları insanda kullanıldığında akut yan etki oluşma riskine işaret etmez. Sıçanlara (40 günlük – 90 haftalık), köpeklere (52 – 65 haftalık) tekrarlanan estradiol valerat, ve farelere (78 haftalık), sıçanlara (2 yaşında), köpeklere (9 aylık – 7 yaşında) ve maymunlara (3 aylık – 10 yaşında) noretisteron enantat uygulamalarından sonra, yapılan sistemik tolerans çalışmalarında, insanda beklenmeyen bir riske dair hiçbir etki gözlenmemiştir.

Hayvan türleri üzerinde yapılan uzun süreli çalışmalar, MESIGYNA'nın insanda terapötik kullanımında bir tümörjenik potansiyele işaret etmemiştir.

Estradiol, noretisteron, noetisteron enantat, ve noretisteron asetat ile Ames testi, ve noretisteron ile UDS testi yapılmıştır. Bu çalışmalarda, bileşiklerin mutajenik veya genotoksik potansiyeline dair bir belirti bulunmamıştır.

Estradiol valeratın sıçanlar, tavşanlar ve maymunlar üzerinde yapılan embriyotoksisite ve teratojenisite çalışmalarında, insanda hamilelik süresince karar kullanımından sonra bir yan etki riski bulunmamıştır.

Noretisteron asetatın sıçanlar, tavşanlar ve maymunlarda uygulanmasından sonra genel teratojenik etkinlik incelenmemiştir. Noretisteron enantat ve noretisteron asetatın yüksek dozlarda uygulanmasından sonra dış genital bölgenin gelişimi sırasında, erkek fetüslerde (sadece sıçanlarda) kadınsı özellikler ve dişi fetüslerde (sıçan ve maymunlarda) erkeksi özellikler ortaya çıkmıştır.

MESIGYNA'nın yağ bazlı (hint yağı ve benzil benzoat) formülasyonunun, lokal toleransı ile ilgili tavşanlarda yapılan çalışmada, taşıyıcı maddenin hafif iritasyon potansiyeli olduğu görülmüştür.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Hint yağı

Benzil benzoat

### **6.2. Geçimsizlik**

Su ile seyreltilmemelidir.

### **6.3. Raf ömrü**

48 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

30°C altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

1 adet 1 mL'lik kullanıma hazır enjektör, cam tip I, renksiz

### **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**

106/43

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 06.08.1999

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**