

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DROSETİL 3 mg / 0.03 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: Her bir film kaplı tablet 3 mg drospirenon ve 0.03 mg etinilestradiol içerir.

Yardımcı maddeler: Her bir film kaplı tablet 62.0 mg laktoz monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Yuvarlak, düz, sarı film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Gebeliği önleyici etkisinin yanı sıra antimineralokortikoid ve antiandrojenik etkileri sayesinde, hormona bağlı su tutulması ve buna bağlı belirtilerle, akne ve seboreden yakınan kadınlarda etkilidir.

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 film kaplı tabletin alınmasını takiben 2.-3. gün başlar ve bir sonraki pakete başlandığında kesilmemiş olabilir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım

DROSETİL'e başlangıç

Bir önceki ay hormonal kontraseptif kullanımı yoksa: Tablet alımına kadının normal siklusunun ilk günü (kanamasının ilk günü) başlanmalıdır. Tabletlere 2. ile 5. günler arasında başlanması da kabul edilebilir, ancak bu durumda ilk siklus için tablet alınmaya başlanmasından itibaren yedi gün boyunca ilave olarak bir bariyer kontrasepsiyon yöntemi

kullanılmalıdır.

Bir kombine hormonal kontraseptiften geçiş (kombine oral kontraseptif (KOK), vajinal halka, transdermal flaster)

Kullanıcı tercihen, bir önceki kombine oral kontraseptifin son tabletini (hormon içeren son tablet) aldığı günü izleyen günde DROSETİL'e başlamalıdır. En geç, önceki kombine oral kontraseptifin tabletsiz döneminin veya hormon içermeyen tablet döneminin ertesi gününde başlayabilir. Vajinal halka ya da transdermal flaster kullanılması durumunda, kullanıcı halka ya da flasterin çıkarıldığı gün ya da en geç bir sonraki uygulamanın yapılması gereken gün DROSETİL'e 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, 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 trimester düşüğünden sonra

Hemen başlanabilir. Bu durumda ek kontraseptif yöntemlere gerek duyulmaz.

Doğumdan ya da ikinci trimester düşüğünden sonra

(Emziren kadınlar için bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon) Emzirmeyen kullanıcı doğum veya ikinci trimester düşüğünü takip eden 21.-28. günlerde başlaması konusunda uyarılmalıdır. Eğer daha geç başlanacaksa tablet kullanımının ilk yedi gününde ek bir bariyer yöntemi önerilir. Ancak daha önce bir cinsel birleşme olduysa, oral kontraseptife başlamadan önce gebelik ekarte edilmeli ya da kullanıcı bir sonraki kanama dönemini beklemelidir.

Tablet alımı unutulduğunda

Eğer kullanıcı tabletini almakta 12 saatten daha az geç kalmışsa, kontraseptif koruyuculuk azalmaz. Hatırlanır hatırlanmaz tablet alınmalı ve bir 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 hiç bir zaman 7 günden fazla ara verilmez.
2. Hipotalamus-hipofiz-over aksının düzgün şekilde baskılanması için 7 gün boyunca ara vermeden tablet alınması gereklidir.

Buna bağlı olarak günlük uygulamada şu öneriler verilebilir:

1. Hafta: Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan tabletlerini normal zamanında kullanmaya devam edebilir. Takip eden 7 gün boyunca kondom gibi ek bir bariyer yöntemi kullanılmalıdır.

Tablet alımının unutulduğu günden önceki 7 gün içinde cinsel birleşme olmuşsa gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır. Ne kadar çok tablet unutulursa ve bu tabletlerin unutulduğu gün tabletsiz döneme ne kadar yakınsa gebelik riski o kadar yüksektir.

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

3. Hafta: Tabletsiz dönemin yaklaşıyor olması nedeniyle güvenlilikte azalma riski yüksektir. Yine de, tablet alımında ayarlamalar yapılarak kontraseptif korumada azalma önlenir. Eğer unutilan tableten önceki 7 gün boyunca tabletler doğru olarak alındıysa, aşağıdaki iki seçenekten birinin uygulanmasıyla ek bir kontraseptif yöntem gerektirmez aksi takdirde bu seçeneklerden ilki seçilip, ayrıca 7 gün boyunca ek önlemler alınması gerekir.

1. Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan tabletlerini normal zamanda kullanmaya devam edebilir. Bir sonraki kutuya, 7 gün ara vermeden mevcut kutu biter bitmez başlanmalıdır. Kullanıcıda ikinci kutunun sonuna kadar bir çekilme kanaması beklenmez. Ancak tablet alındığı günlerde lekelenme veya ara kanama görülebilir.

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

Tablet almayı unutan kullanıcıda ilk tabletsiz dönemde beklenen çekilme kanaması görülmezse gebelik olasılığı gözönüne alınmalıdır.

Mide-bağırsak bozuklukları durumunda

Şiddetli mide-bağırsak bozukluklarının olması durumunda emilim tam olmayabilir ve ek kontraseptif önlemler alınmalıdır.

Eğer tablet alımını takiben 3-4 saat içinde kusma olursa 'Tablet alımı unutulduğunda' bölümünde unutilan tabletler için verilen öneriler geçerlidir. Eğer kadın normal tablet alma programını değiştirmek istemezse, gereken ekstra tabletleri başka bir kutudan almalıdır.

Menstruasyonun öne alınması ya da ertelenmesi

Menstruasyonu ertelemek için DROSETİL almaya 7 günlük ara verilmeden devam edilir. Bu uzatma 2. paket bitinceye kadar istenildiği kadar sürdürülebilir. Bu süre içinde, ara kanama ya da lekelenme meydana gelebilir. Daha sonra olağan 7 günlük aradan sonra, DROSETİL alımına düzenli şekilde devam edilir.

Menstruasyonu haftanın başka bir gününe kaydırmak için, tabletsiz dönem istenildiği kadar kısaltılabilir. Aralık kısaltıkça, çekilme kanaması meydana gelmeme ve ikinci paket kullanılırken ara kanama ya da lekelenme olması riski (menstruasyonu ertelemede olduğu gibi) artar.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: DROSETİL, ciddi böbrek yetmezliğinde ya da akut böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Ayrıca '4.3 Kontrendikasyonlar ve 5.2 Farmakokinetik özellikler' bölümüne bakınız.

Karaciğer yetmezliği: DROSETİL ağır karaciğer hastalığı durumunda kullanılmamalıdır. Ayrıca '4.3 Kontrendikasyonlar ve 5.2 Farmakokinetik özellikler' bölümüne bakınız.

Pediyatrik popülasyon: DROSETİL yalnızca menarştan sonra endikedir. Doz ayarlamasına gerek olduğunu öneren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon: Uygulanabilir değildir. DROSETİL menopozdan sonra endike değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Kombine oral kontraseptifler aşağıdaki koşulların varlığında kullanılmamalıdır ve ilk kez kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında bunlardan herhangi biri ortaya çıkacak olursa, tedavi hemen kesilmelidir.

- 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 ya da bir çok risk faktörünün varlığı da kontrendikasyon olarak kabul edilir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Fokal nörolojik belirtili migren öyküsü,
- Vasküler tutulumlu diabetes mellitus,
- Karaciğer fonksiyon değerleri normale dönmedikçe, ağır karaciğer hastalığı varlığı,
- Ağır veya akut böbrek yetmezliği,
- 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

Özel kullanım uyarıları

Aşağıda belirtilen durumlardan herhangi birinin bulunması durumunda bireysel olarak kombine oral kontraseptiflerin kullanımına ait yararlar olası risklere karşı tartılmalı ve tedaviye başlamadan önce kadınıla birlikte tartışılmalıdır. Risk faktörlerinin veya bu durumlardan herhangi birinin ilk kez ortaya çıkması ya da olayların şiddetlenmesi, artması halinde hemen doktora başvurulmalıdır. Tedavinin sürdürülüp sürdürülmemesi hakkındaki kararı doktor vermelidir.

Dolaşım bozuklukları

Epidemiyolojik çalışmalar, kombine oral kontraseptif kullanımı ile miyokard infarktüsü, derin ven trombozu, akciğer embolisi ve serebrovasküler olaylar gibi arteriyel ve venöz trombotik/tromboembolik hastalıkların risk artışı arasında bir ilişki bulunduğunu belirtmektedirler. Bu olaylar ender olarak ortaya çıkmaktadır.

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 µg etinilestradiol) KOK (Kombine Oral kontraseptif) kullananlarda venöz tromboembolizm (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.

VTE hayatı tehdit edebilir ya da ölümcül seyredebilir (olguların %1-2'sinde).

Epidemiyolojik çalışmalar, drospirenon içeren kombine oral kontraseptifler (KOK) için VTE riskinin, levonorgesterol içeren KOK'lardan (ikinci jenerasyon olarak bilinen preparatlar) daha fazla olduğunu ve bu riskin desogestrel/gestoden içeren KOK'lar (üçüncü jenerasyon olarak bilinen preparatlar) ile benzer olabileceğini göstermiştir.

Derin ven trombozu ve/veya pulmoner embolizm şeklinde ortaya çıkan venöz tromboembolizm tüm KOK'ların kullanımı 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. Bu olayların ortaya çıkışının KOK kullanımıyla ilişkili olup olmadığı konusunda bir görüş birliği mevcut değildir.

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 solumayla 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 hayatı tehdit edebilir ya da ölümcül olabilir.

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

- Yaş
- Obezite (vücut kütle indeksi 30 kg/m²'den fazla olanlar)
- Pozitif aile öyküsü (örn. ebeveynlerde ya da kardeşlerde özellikle göreceli olarak erken yaşlarda ortaya çıkan venöz/arteriyel tromboemboli). Eğer kalıtsal bir yatkınlıktan şüphe ediliyorsa, herhangi bir kombine oral kontraseptif kullanımına karar vermeden önce ilgili uzmana danışılmalıdır
- Uzun süreli immobilizasyon, majör cerrahi girişimler, bacağına uygulanan herhangi bir cerrahi müdahale ya da büyük travmalar. Bu durumlarda, kombine oral kontraseptif kullanımının kesilmesi (elektif cerrahi girişim yapılacağı durumlarda en az 4 hafta önceden) ve tam olarak yeniden mobilize olduktan iki hafta sonraya kadar yeniden söz konusu edilmemesi önerilmektedir

- 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

Venöz tromboemboli gelişiminde variköz venler ile yüzeysel tromboflebitlerin olası rolüyle ilgili olarak görüş birliği bulunmamaktadır.

Lohusalık döneminde tromboemboli gelişimi riskinin arttığı göz önüne alınmalıdır (bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon).

İstenmeyen dolaşım sorunlarıyla birlikte görülebilen diğer tıbbi durumlar ise, diabetes mellitus, sistemik lupus eritematosus, hemolitik üremik sendrom, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı/ülseratif kolit) ve orak hücreli anemidir.

Kombine oral kontraseptiflerin kullanılması sırasında, migrenin sıklığında ve şiddetinde artış ortaya çıkması (bir serebrovasküler olayın habercisi olabilmesi açısından) ilacın derhal kesilmesi için bir neden olabilir.

Venöz ya da arteriyel tromboz için kalıtsal ya da edinsel yatkınlığı belirleyebilen biyokimyasal faktörler aktive protein C (APC) direnci, hiperhomosisteinemi, antitrombin III eksikliği, protein C ve S yetersizliği ve antifosfolipid antikorları (antikardiyolipin antikorlar, lupus antikoagulan) kapsamaktadır.

Risk-yarar karşılaştırması yapılırken, hekim uygun bir tedavi ile söz konusu tromboz riskinin azaltılabileceğini ve gebeliğe eşlik eden tromboz riskinin düşük dozlu (<0.05 mg etinilestradiol) kombine oral kontraseptif kullanımında görülenden daha yüksek olduğunu göz önünde bulundurmalıdır.

Tümörler

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

54 epidemiyolojik çalışmayı kapsayan bir meta-analiz sonuçlarına göre halen oral

kontraseptif kullanan kadınlarda meme kanserine rastlanma oranında hafif bir artış olduğu bildirilmiştir. Bu risk artışı oral kontraseptif kullanımının kesilmesiyle birlikte 10 yıl içinde göreceli olarak ortadan kalkar. Meme kanseri görülme sıklığı 40 yaşın altındaki kadınlarda düşük olduğundan, kombine oral kontraseptif kullanan ya da daha önce kullanmış olanlarda artmış meme kanseri tanısı, tüm meme kanseri riskine göre düşüktür. Bu çalışmalar, nedensellik ile ilgili veri sağlamamaktadır. Bu artmış risk paterni, kombine oral kontraseptif kullanıcılarında meme kanserine erken tanı konması ya da kombine oral kontraseptiflerin biyolojik etkileri sonucu ortaya çıkabileceği gibi, ikisinin birleşimi ile de oluşabilir. Kullanıcılarda saptanan meme kanserleri klinik olarak, hiç kullanmamışlarda görüldüğünden daha az ilerlemiş olma eğilimindedir.

Kombine oral kontraseptif kullanıcılarında nadir olarak iyi huylu, çok nadiren de habis karaciğer tümörleri gözlemlenmiştir. Sınırlı ölçüde bu tümörler yaşamı tehdit eden batın içi kanamalara yol açar. Kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda, şiddetli üst batın ağrısı, karaciğerde büyüme ya da batın içi kanama bulguları ortaya çıkması durumunda ayırıcı tanıda bir karaciğer tümörü göz önüne alınmalıdır.

Maligniteler hayatı tehdit edebilir ya da ölümcül seyredebilir.

Diğerleri

Teorik olarak hiperkalemi riski, tedavi öncesi serum potasyumu üst sınırdan bulunan ve ek olarak potasyum tutucu ilaçlar kullanan renal yetmezliği olan hastalar için söz konusu olabilir.

Hipertrigliseridemi olan ya da bu şekilde bir aile öyküsüne sahip bulunan kadınlarda, kombine oral kontraseptif kullanımıyla pankreatit gelişimi riskinde artış ortaya çıkabilir.

Kombine oral kontraseptif alan kadınların çoğunda kan basıncında hafif artış görüldüğü bildirilmesine rağmen, klinik olarak anlamlı artış enderdir. Bununla beraber, kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında ortaya çıkan klinik olarak belirgin bir hipertansiyon gelişiminde, hekimin kombine oral kontraseptif kullanımını kesmesi ve hipertansiyon tedavisine başlaması gerekir. Antihipertansif tedavi sırasında normal tansiyon değerlerinin elde edilmesi durumunda, kombine oral kontraseptif kullanımı tekrar gözden geçirilebilir.

Otoskleroza bağlı işitme kaybı, herpes gestationis, Sydenham koreası, hemolitik üremik sendrom, sistemik lupus eritematozus, porfiri, safra taşı oluşumu, kolestaza bağlı sarılık ve/veya kaşıntı gibi durumların gebelik ve kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında ortaya çıktığı ya da kötüleştiği bildirilmişse de, bunların kombine oral kontraseptiflerle olan ilişkisi kesinlik kazanmamıştır.

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

Karaciğer fonksiyonlarında görülen akut ve kronik değişiklikler, kombine oral kontraseptif kullanımının fonksiyon testi değerleri normale dönene dek kesilmesini gerektirebilmektedir. Gebelik sırasında ilk kez ortaya çıkan ya da daha önce seks steroidlerinin kullanıldığı sırada görülmüş olan kolestatik sarılığın nüks etmesi kombine oral kontraseptif kullanımının kesilmesi gerekliliğini göstermektedir.

Kombine oral kontraseptifler periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerinde etkili olabiliyorsa da, düşük dozlu (<0.05 mg etinilestradiol) kombine oral kontraseptif kullanan bir diyabetik hastada tedavi rejiminde değişiklikler yapma gerekliliğini gösteren bir kanıt yoktur. Ancak, kombine oral kontraseptif kullanan diyabetik kadınlar dikkatle gözlenmelidir.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit kombine oral kontraseptif kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

Özellikle gebelik maskesi öyküsü olan kadınlarda daha belirgin olmak üzere kloazma ortaya çıkabilir. Kloazma eğilimi olan kadınlar kombine oral kontraseptif kullanımı esnasında güneşe çıkmaktan ya da ultraviyole ışınlarına maruz kalmaktan kaçınmalıdır.

Tıbbi muayene / konsültasyon

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

Azalmış etkinlik

Kombine oral kontraseptiflerin etkinliği tablet alımı unutulduğunda (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / Tablet alımı unutulduğunda), mide-bağırsak bozuklukları olması halinde (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / Mide-bağırsak bozuklukları durumunda), ya da eş zamanlı ilaç tedavilerinde (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) azalabilir.

Azalmış siklus kontrolü

Tüm kombine oral kontraseptiflerde, 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.

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 tablet alınmayan dönemde çekilme kanaması oluşmayabilir. Eğer kombine oral kontraseptif, “4.2 Pozoloji ve uygulama şekli” bölümünde belirtilen şekilde kullanıldıysa kadının gebe olması beklenmemektedir. Ancak kombine oral kontraseptif, ilk

gerçekleşmeyen çekilme kanamasından önce kullanım kurallarına uygun kullanılmadıysa ya da çekilme kanaması iki kez gerçekleşmediyse kombine oral kontraseptif kullanımına devam etmeden önce gebelik ekarte edilmelidir.

Laktoz:

DROSETİL tablet başına 62.0 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin DROSETİL ile etkileşimleri:

Oral kontraseptifler ve diğer ilaçlar (enzim indükleyiciler ve antibiyotikler gibi) arasındaki etkileşimler ara kanamaya ve/veya kontraseptif başarısızlığa yol açabilirler. Aşağıdaki etkileşimler literatürde bildirilmiştir. Yukarıda belirtilen ilaçlardan herhangi biri ile kısa süreli tedavi edilmekte olan kadınlar, kombine oral kontraseptif dışında geçici olarak bir bariyer yöntemi kullanmalı ya da başka bir kontrasepsiyon yöntemi seçmelidirler. Mikrozomal enzim indüksiyonu yapan ilaçlar ile birlikte kullanımları süresince ve tedavinin kesilmesini takiben 28 gün boyunca bariyer yöntemi kullanmalıdırlar.

Antibiyotik tedavisi (rifampisin ve griseofulvin dışında) alan kadınlar, ilacın sonlanmasını takiben 7 gün boyunca bariyer yöntemi kullanmalıdırlar. Rifampisin kullanan kadınlar, kullandıkları sürece ve rifampisin tedavisi bitiminden 28 gün sonrasına kadar KOK'a ek olarak bariyer yöntemi kullanmalıdırlar. Eğer bariyer yöntemi kullanılan dönem kombine oral kontraseptif kutusundaki tabletlerin bitiminden sonra devam ediyorsa, bir sonraki kutuya ara vermeden devam edilmelidir.

KOK'lerin etkisini azaltan maddeler (Enzim indükleyiciler ve antibiyotikler):

Enzim indükleyiciler (Hepatik metabolizma): Mikrozomal enzimleri etkileyen ilaçlarla (örn. fenitoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin, rifampisin ve muhtemelen okskarbazepin, topiramet, felbamet, ritonavir, griseofulvin ve "St. John's wort (Sarı Kantaron otu)" içeren ürünler) olan etkileşimler, seks hormonlarının klerensinin artması ile sonuçlanabilir.

Ayrıca, HIV proteaz inhibitörleri (ör. ritonavir) ve nükleozid dışı reverse transkriptaz inhibitörleri (ör. nevirapin) ya da bunların kombinasyonlarının hepatik metabolizmayı etkileyebileceği bildirilmiştir.

Antibiyotikler (Enterohepatik dolaşım ile etkileşimler):

Belirli antibiyotik ajanların (örn. penisilinler, tetrasiklinler) verilmesi durumunda östrojenlerin enterohepatik dolaşımının azalabileceğini ve bunun da etinilestradiol düzeylerini azaltabileceğini işaret eden klinik raporlar mevcuttur.

Kombine hormonal kontraseptif metabolizması ile etkileşen maddeler (enzim inhibitörleri):

Drospirenonun metabolitleri insan plazmasında sitokrom P450 sisteminde yer almaksızın ortaya çıkarlar. Bu nedenle bu enzim sisteminin inhibitörlerinin drospirenonun metabolizmasını etkilemesi beklenmez.

KOK'ların diğer ilaçlar üzerine etkisi:

Oral kontraseptifler diğer bazı ilaçların metabolizmasını etkileyebilir. Buna bağlı olarak plazma ve doku konsantrasyonları artabilir (örn. siklosporin) ya da azalabilir (ör. lamotrigin).

In vitro inhibisyon çalışmalarında ve işaretleyici substrat olarak omeprazol simvastatin ve midazolam kullanan kadın gönüllülerde yapılan bir *in vivo* etkileşim çalışmasında elde edilen sonuçlara göre, 3 mg dozda uygulandığında drospirenonun diğer ilaçların metabolizması ile etkileşmesi olası değildir.

Diğer etkileşmeler

Serum Potasyum:

DROSETİL'i serum potasyum düzeyini yükseltebilecek ilaçlar ile birlikte kullanan kadınlarda teorik olarak serum potasyumunun yükselme potansiyeli vardır.

Laboratuvar testleri

Kontraseptif steroidlerin kullanılması bazı laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Drospirenon hafif derecedeki antimineralokortikoid etkinliğine bağlı olarak, plazma renin etkinliğinde ve plazma aldosteronunda bir artışa neden olur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: DROSETİL, ciddi böbrek yetmezliğinde ya da akut böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Ayrıca '4.3 Kontrendikasyonlar ve 5.2 Farmakokinetik özellikler' bölümüne bakınız.

Karaciğer yetmezliği: DROSETİL ağır karaciğer hastalığı durumunda kullanılmamalıdır. Ayrıca '4.3 Kontrendikasyonlar ve 5.2 Farmakokinetik özellikler' bölümüne bakınız.

Pediyatrik popülasyon: DROSETİL yalnızca menarştan sonra endikedir. Doz ayarlamasına gerek olduğunu öneren herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon: Uygulanabilir değildir. DROSETİL menopozdan sonra endike değildir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
DROSETİL oral bir kontraseptiftir ve gebelik önleyici etkisi bulunmaktadır.

Gebelik dönemi:

DROSETİL gebelik döneminde kontrendikedir.

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

DROSETİL'in gebelikte kullanımına ilişkin veriler, DROSETİL'in gebelik, fötüs ya da yenidoğanın sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri hakkında sonuçlara varılmasına izin veremeyecek kadar kısıtlıdır. Konu hakkında epidemiyolojik veri henüz mevcut değildir.

Laktasyon dönemi:

Kombine oral kontraseptiflerin kullanımı süt miktarında azalmaya ve sütün bileşiminde değişikliğe yol açabileceğinden dolayı laktasyon etkilenebilir. Bu yüzden emziren anne bebeğini süttten kesinceye kadar kombine oral kontraseptif kullanımı genellikle önerilmemelidir. Kontraseptif steroidler ve metabolitleri küçük miktarlarda süte geçebilir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

DROSETİL, 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

Güvenlilik profilinin özeti

Drospirenon ve etinilestradiol kombinasyonu ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı ve meme ağrısıdır. Kullanıcıların %6'sından fazlasında görülür.

Ciddi advers reaksiyonlar arteriyel ve venöz tromboembolizmdir.

Advers reaksiyonların listesi

Drospirenon ve etinilestradiol kombinasyonu ile yapılmış klinik çalışmalarda (n=4897) bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı aşağıda özetlenmiştir. Her bir frekans grup

içinde, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyete göre sunulmuştur. Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Sadece pazarlama sonrası gözlem sırasında tanımlanan ve sıklığı tahmin edilemeyen ilave advers ilaç reaksiyonları “bilinmiyor” şeklinde listelenmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Duygu durum değişikliği, depresyon / depresif duygu durumu, libidonun azalması ya da kaybı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Migren

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Eritema multiforme

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Meme ağrısı, ara kanama, lekelenme

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Kiloda artış

Seyrek: Kiloda azalma

Klinik çalışmalardaki advers olaylar MedDRA sözlüğü kullanılarak kodlanmıştır. Aynı tıbbi fenomeni temsil eden farklı MedDRA terimleri, doğru etkiyi hafifletmekten ya da örtbas etmekten kaçınmak amacıyla tek bir advers reaksiyon olarak birlikte gruplanmıştır.

* - Epidemiyolojik çalışmalardan tahmin edilen sıklık, kombine oral kontraseptifler grubunu kapsamaktadır. Sıklık “çok seyrek” sınırındadır.

- “Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar” şu tıbbi durumları özetlemektedir: Periferik derin ven tıkanıklığı, tromboz ve embolizm / pulmoner vasküler tıkanıklık, tromboz, embolizm ve enfarktüs / miyokard enfarktüsü / serebral enfarktüs ve hemorajik olarak belirtilmeyen inme

Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar ve migren için “4.3 Kontrendikasyonlar”, “4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri” bölümlerine de bakınız.

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklaması

Kombine oral kontraseptifler grubu ile ilgili olduğu düşünülen, sıklığı çok düşük olan ya da geç semptom başlangıcı olan advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir. (“4.3 Kontrendikasyonlar”, “4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri” bölümlerine de bakınız.)

Tümörler

- Meme kanseri tanısının sıklığı OK (oral kontraseptif) kullananlar arasında hafifçe artmıştır. 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri seyrek olduğundan, meme kanserinin total riski ile ilgili ek sayı düşüktür. KOK kullanımının nedensellik ilişkisi bilinmemektedir.
- Karaciğer tümörleri (benign ve malign)

Diğer durumlar:

- Eritema nodozum
- Hipertrigliseridemi (KOK kullanırken artmış pankreatit riski)
- Hipertansiyon
- KOK kullanımı ile kesin ilişkisi olmayan durumların ortaya çıkması ya da kötüleşmesi: kolestaza bağlı sarılık ve/veya kaşıntı; safra taşı oluşumu; porfiri; sistemik lupus eritematozus; hemolitik üremik sendrom; Sydenham koresi; herpes gestationis; otoskleroza bağlı işitme kaybı
- Ailesel anjiyoödemli olan kadınlarda eksojen östrojenler anjiyoödem belirtilerinin ortaya çıkmasına veya alevlenmesine yol açabilirler.
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Glukoz toleransında değişiklik ya da periferik insülin direnci üzerine etki
- Crohn hastalığı, ülseratif kolit
- Kloazma
- Hipersensitivite (döküntü, ürtiker gibi semptomlar dahil)
- Epilepsi
- Rahim miyomu

Etkileşimler

Ara kanamalar ve/veya kontraseptif başarısızlık oral kontraseptiflerin diğer ilaçlarla (enzim indükleyiciler, bazı antibiyotikler) etkileşiminin sonucu olabilir. (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle 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

DROSETİL'in doz aşımı ile ilgili klinik deneyim yoktur. Kombine oral kontraseptiflerin kullanımı sonucu elde edilen deneyimlere göre KOK kullanımında görülebilecek belirtiler, bulantı, kusma ve gençlerde hafif vajinal kanamadır. Antidotu yoktur ve tedavisi semptomatik olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Östrojenler ve progestajenler, fiks kombinasyonlar
ATC kodu: G03AA12

Kombine oral kontraseptiflerin kontraseptif etkisi ovülasyon inhibisyonu ve servikal salgıdaki değişiklikler gibi birçok faktörün etkileşmesi ile ortaya çıkar.

Gebeliğe karşı koruma dışında, bazı olumsuz yönleri olmakla beraber (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8 İstenmeyen etkiler) doğum kontrol yöntemine karar vermede yararlı olacak birçok olumlu yönü de vardır. Sikluslar daha düzenli, kanamalar sıklıkla daha az ağrılı ve hafiftir. Kanamaların hafifliği, demir yetmezliği oluşmasında azalmaya yol açar.

Drospirenon, kontrasepsiyon dışında bazı yararlar sağlar. Antimineralokortikoid özelliği sayesinde, sıvı tutulması nedeniyle ortaya çıkan kilo artışı ve diğer belirtileri engeller. Östrojenin yol açtığı sodyum tutulmasını önleyerek, iyi bir toleransa ve premenstruel sendrom üzerinde olumlu etkilere yol açar. Drospirenon, etinilestradiol ile birlikte HDL'de artışa yol açarak lipid profilini olumlu etkiler. Antiandrojenik etkisi sayesinde deri üzerinde olumlu etkilere ve akne lezyonlarında ve deri yağlanmasında azalmaya yol açar. Ek olarak, drospirenon etinilestradiole bağlı seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) artışını, dolayısıyla endojen androjenlerin bağlanması ve inaktive edilmesini engellemez.

Drospirenonun androjenik, östrojenik, glukokortikoid ve anti glukokortikoid etkinliği yoktur. Bu durum antimineralokortikoid ve antiandrojenik özellikleri ile, drospirenonun biyokimyasal ve farmakolojik profilinin doğal progesterona çok benzemesini sağlar. Bunların dışında, endometriyum ile yumurtalık kanserlerinde azalma gösterilmiştir. Ayrıca, daha yüksek dozlu kombine oral kontraseptiflerin (0.05 mg etinilestradiol) memenin fibrokistik tümörlerinde, yumurtalık kistlerinde, pelvik inflamatuvar hastalık ve ektopik gebelik sıklıklarında azalma sağladığı gösterilmiştir. Düşük doz kombine oral kontraseptiflerde de bu özelliğin geçerliliği henüz tam olarak saptanmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Drospirenon

Emilim:

Ağızdan alınan drospirenon hızla ve hemen hemen tamamen emilir. Tek alımını takiben yaklaşık 1-2 saat sonra yaklaşık 37 ng/ml olan en yüksek etkin madde düzeyine ulaşılmıştır. Biyoyararlılığı yaklaşık % 76-85'dir. Gıdalarla birlikte alımı, biyoyararlanımı etkilemez.

Dağılım:

Drospirenon serum albuminine bağlanır. SHBG'ye (seks hormonu bağlayıcı globulin) ya da CBG'ye (kortikoid bağlayıcı globulin) bağlanmaz. % 95-97'si non-spesifik olarak albumine bağlanırken, toplam serum konsantrasyonun yalnızca % 3-5'i bağlanmamış halde bulunur. Etinilestradiole bağlı SHBG yükselmesi drospirenonun serumda proteine bağlanmasını etkilemez. Drospirenonun dağılım hacmi yaklaşık 3.7-4.2 l/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Drospirenon tam olarak metabolizasyona uğrar. Plazmada bulunan ana metabolitleri drospirenonun lakton halkasının açılmasıyla oluşturulan asit formu ve 4,5-dihidro-drospirenon-3-sülfattır. Her ikisi de P450 sistemi gerekmeden oluşurlar. Drospirenon, *in vitro* verilere göre, düşük oranda, sitokrom P450 tarafından metabolize edilir. Plazmadan klerens hızı yaklaşık 1.2-1.5 ml/dak./kg'dır. Drospirenon akut olarak etinil estradiol ile birlikte uygulandığında doğrudan bir etkileşim bulunmamıştır.

Eliminasyon:

Drospirenon'un serum seviyeleri iki evrede azalır. Terminal dispozisyon evresi yaklaşık 31 saatlik yarılanma ömrü ile karakterizedir. Drospirenon değişmemiş olarak atılmaz. Metabolitleri halinde böbrek ve safradan 1.4 / 1.2 oranıyla atılır. Böbrek ve safrayla metabolitlerinin atılım yarılanma ömrü yaklaşık 1.7 gündür.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Drospirenon farmakokinetiği, SHBG seviyelerinden etkilenmez. Günlük uygulamayı takiben, serum düzeyi, 2-3 kat artarak, tedavi siklusunun ikinci yarısı boyunca, sabit serum düzeyine ulaşır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek bozukluğunun etkisi:

Hafif düzeyde böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi 50-80 ml/dak) olan kadınlar ile böbrek fonksiyonları normal olan (kreatinin klerensi >80 ml/dak) kadınların kararlı durum serum drospirenon düzeyleri karşılaştırılabilir sonuçlar vermiştir. Orta derecede böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi 30-50 ml/dak) olan kadınların serum drospirenon düzeyleri böbrek fonksiyonu normal olan kadınlar ile karşılaştırıldığında %37 daha yüksek bulunmuştur. Drospirenon tedavisi tüm gruplar tarafından iyi tolere edilmiştir. Drospirenon tedavisi serum potasyum konsantrasyonu üzerine klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir.

Karaciğer bozukluğunun etkisi:

Orta derecede hepatik fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda (Child-Pugh B) ve hepatik fonksiyonu normal olan kadınlarda ortalama serum drospirenon konsantrasyon-zaman profilleri emilim/dağılım fazları süresince benzer C_{maks} değerleri elde edilerek karşılaştırılabilir bulunmuştur. Orta derecede hepatik bozukluğu olan gönüllülerde drospirenonun ortalama terminal yarılanma ömrü, normal hepatik fonksiyona sahip gönüllülere kıyasla 1.8 kat daha yüksektir.

Görünen oral klerens (CL/f) orta derecede hepatik bozukluğu olan gönüllülerde normal hepatik fonksiyona sahip gönüllüler ile karşılaştırıldığında %50 azalmıştır. Normal hepatik fonksiyona sahip gönüllülerle karşılaştırıldığında orta derecede hepatik bozukluğu olan gönüllülerde gözlenen drospirenon klerensindeki azalma her iki grupta serum potasyum konsantrasyonlarında belirgin bir farklılık yaratmamıştır. Diyabet varlığı ve spironolakton tedavisi (hastanın hiperkalemi eğilimini artıran iki durum) de serum potasyum düzeylerini normal sınırın üzerine çıkarmamıştır. Sonuç olarak drospirenonun hafif ve orta derecede karaciğer bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh B) iyi tolere edildiği söylenebilir.

Etnik gruplar

Etnik faktörlerin drospirenon ve etinil estradiolün farmakokinetikleri üzerine etkileri genç, sağlıklı beyaz ve Japon kadınlarda tek ve yinelenen günlük oral uygulama sonrası araştırılmıştır. Sonuçlar, Japon ve beyaz kadınlar arasındaki etnik farklılıkların drospirenon ve etinilestradiolün farmakokinetikleri üzerine klinik olarak anlamlı etkisi olmadığını göstermiştir.

Etinilestradiol

Emilim:

Ağızdan alınan etinilestradiol hızla ve tamamen emilir. En yüksek plazma düzeyleri olan 54-100 pg/ml'ye 1-2 saat sonra 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. Etinil estradiolle eş zamanlı gıda alımı, deneklerin %25'inde biyoyararlılıkta azalmaya yol açarken, diğerlerinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

Dağılım:

Etinilestradiol serum albuminine yüksek oranda fakat non-spesifik olarak (yaklaşık %98) bağlanır ve karaciğerde CBG ve SHBG sentezini artırır. Dağılım hacmi yaklaşık 2.8-8.6 l/kg olarak bildirilmiştir.

Biyotransformasyon:

Etinilestradiol hem ince bağırsaklarda hem karaciğerde presistemik konjugasyonuna uğrar. Etinilestradiol, öncelikle aromatik hidroksilasyon ile metabolize olur, ancak bir çok farklı hidroksillenmiş ve metillenmiş metabolitler oluşur ve bunlar, serbest metabolitler ve glukronid ve sülfat konjugatları şeklinde bulunurlar. Metabolik klerens hızı 2.3-7 ml/dk/kg'dır.

Eliminasyon:

Etinilestradiol serum düzeyleri, yarı ömürleri sırasıyla 1 ve 10-20 saat olan, 2 dispozisyon evresinde azalır. Etinilestradiol değişmemiş olarak atılmaz. Metabolitler halinde böbrek ve safradan 4:6 oranında atılır. Metabolitlerin atılımının yarı ömrü yaklaşık 1 gündür.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Bu düzeye tedavi siklusunun ikinci yarısında, serum ilaç seviyeleri, tek dozla karşılaştırıldığında, % 40-110 oranında daha yüksek olduğunda ulaşılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Laboratuvar hayvanlarında, drospirenon ve etinilestradiolün etkileri bilinen farmakolojik etkiyle ilişkili olanlarla sınırlı kalmıştır. Özellikle, üreme toksisitesi çalışmaları türe özgü olarak değerlendirilen hayvanlarda embriyotoksik ve fetotoksik etkiler olduğunu ortaya çıkarmıştır. Drospirenon ve etinilestradiol kombinasyonu kullanıcılarındaki maruziyetin aşılmasıyla sıçan fetuslarında cinsel farklılaşma üzerinde etkiler geliştiği, maymunlarda bunun olmadığı gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Mısır nişastası

Prejelatinize nişasta

Krospovidon

Povidon K-30

Polisorbat 80

Magnezyum stearat

Opadry II sarı

- Polivinil alkol
- Titanyum dioksit
- Makrogol
- Talk
- Demir oksit sarısı

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik yoktur.

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

PVC/PVDC-Alu blisterde 21 adet 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

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

2015/205

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.02.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-