

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DROSPERA 3 mg / 0.02 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin maddeler:** Her biri 3 mg drospirenon ve 0.02 mg etinilestradiol içeren 24 adet hormon içeren film kaplı tablet ve bunları takip eden 4 adet hormon içermeyen beyaz film kaplı tablet.

**Yardımcı maddeler:** Hormon içeren tabletler 44.00 mg laktoz monohidrat ve 1.20 mg kroscarmelloz sodyum içermektedir.

Hormon içermeyen tabletler ise 89.50 mg laktoz anhidr içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Hormon içeren tabletler; yuvarlak, pembe renkli tabletlerdir.

Hormon içermeyen tabletler; yuvarlak, beyaz renkli tabletlerdir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Gebeliği önleyici etkisinin yanı sıra antimineralokortikoid ve antiandrojenik etkileri sayesinde, hormona bağlı su tutulması ve buna bağlı belirtiler gösteren kadınlarda,
- Oral kontrasepsiyon tercih eden kadınlarda orta derecede akne vulgaris tedavisinde,
- Oral kontrasepsiyon tercih eden hastalarda premenstruel disforik bozukluk (PMDD; Premenstrual Dysphoric Disorder) semptomlarının tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tabletler paketin üstünde gösterildiği sırayla, her gün yaklaşık aynı zamanda bir miktar su ile alınmalıdır. Tablet alımı sürekli dir. Birbirini izleyen 28 gün boyunca her gün bir tablet alınır. Her bir sonraki pakete önceki kutudaki son tablet alımının ertesi günü başlanır. Çekilme kanaması genellikle hormon içermeyen beyaz film kaplı tablet alımına başlanmasından 2-3 gün sonra başlar ve bir sonraki pakete başlandığında devam ediyor olabilir.

Kombine oral kontraseptiflerin (KOK) doğru şekilde alındıklarında yılda yaklaşık % 1 kadar başarısızlık oranı mevcuttur. Başarısızlık oranı hap alımı unutulduğunda veya doğru alınmadığında artabilir.

**Uygulama şekli:**

Oral kullanım

DROSPERA'ya başlangıç:

Bir önceki ay hormonal kontraseptif kullanımı yoksa:

Tabletler normal siklusun ilk günü (kanamanın ilk günü) alınmaya başlanmalıdır. Tablete 2. ile 5. günler arasında başlanması da kabul edilebilir, ancak bu durumda tablet alınmaya başlanmasından itibaren yedi gün boyunca ilave olarak bir bariyer kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

Diğer bir kombine hormonal (kombine oral kontraseptif (KOK), vajinal halkadan veya transdermal flaster) kontraseptiften geçiş:

Kullanıcı tercihen, bir önceki kombine oral kontraseptifin son tabletini (hormon içeren son tablet) aldığı günü izleyen günde DROSPERA'ya başlamalıdır. En geç, önceki kombine oral kontraseptifin tabletsiz döneminin veya hormon içermeyen tablet döneminin ertesi gününde başlayabilir. Vajinal halka veya transdermal flaster kullanılıyorsa DROSPERA alımına bunların çıkartıldığı gün veya en geç yeni uygulamanın yapılması gereken gün başlanmalıdır.

Yalnız progestajen içeren bir yöntemden (minipil, enjeksiyon, implant) ya da progestajen 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 yönteminin 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. Gebelik ve Laktasyon)

Emzirmeyen kadınlar, tablet almaya doğumu veya ikinci trimester düşüğünü takip eden 21.-28. günleri arasında 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:

Hormon içermeyen beyaz film kaplı tablet alımı unutulduğunda ek tedbire gerek yoktur, ancak hormon içermeyen beyaz film kaplı tablet alımının istem dışı uzamaması için unutulmuş tablet

atılmalıdır. Aşağıdaki öneriler sadece hormon içeren pembe renkli film kaplı tabletlerin alınması unutulduğunda uygulanmalıdır:

Eğer kullanıcı tabletini almakta 24 saatten daha az geç kalmışsa, kontraseptif koruyuculuk azalmaz. Hatırlanır hatırlanmaz tablet alınmalı ve bir sonraki tabletler de her zamanki gibi alınmaya devam edilmelidir. Eğer 24 saatten daha fazla gecikme olmuşsa kontraseptif koruyuculuk azalmış olabilir. Bu durumda 2 basit kural uygulanır:

1. Tablet alımına hiçbir zaman 7 günden fazla ara verilmez (önerilen hormon içermeyen tablet dönemi süresinin 4 gün olduğunu dikkate alınız).
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:

1-7. gün: Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan tabletlerini normal zamanında kullanmaya devam edebilir. Ayrıca takip eden yedi gün için kondom gibi ek bir bariyer yöntemi kullanılmalıdır. Bu ilk 7 gün içinde cinsel birleşme olmuşsa gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır. Ne kadar çok tablet unutulursa ve bu tabletlerin unutulduğu gün hormon içermeyen beyaz film kaplı tablet alım dönemine ne kadar yakınsa gebelik riski o kadar yüksektir.

8-14. gün: Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan tabletlerini normal zamanında kullanmaya devam edebilir. Eğer ilk unutulmuş tablete kadar 7 gün boyunca tabletler hatasız alınmışsa ek yöntem kullanmaya gerek yoktur. Aksi takdirde ya da kadın 1'den fazla tablet unutmuşsa 7 gün boyunca ek koruyucu önlemler alınmalıdır.

15-24. gün: Hormon içermeyen beyaz film kaplı tablet döneminin yaklaşıyor olması nedeniyle güvenilirlikte azalma riski yüksektir. Yine de, tablet alımında ayarlamalar yapılarak kontraseptif korumada azalma önenebilir. Eğer unutulmuş tableten önceki 7 gün boyunca tabletler doğru olarak alındıysa, aşağıdaki iki seçenektan birinin uygulanmasıyla ek bir kontraseptif yöntem gereke kalmaz, aksi takdirde bu seçeneklerden ilkinin seçilmesi, 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 hormon içeren pembe film kaplı tabletlerini bitene dek normal zamanda kullanmaya devam edebilir. 4 hormon içermeyen beyaz film kaplı tablet atılmalı ve bir sonraki kutuya hemen geçilmelidir. Kullanıcıda ikinci kutunun hormon içeren pembe film kaplı tabletleri bitene kadar bir çekilme kanaması beklenmez. Ancak tablet alındığı günlerde lekelenme veya ara kanama görülebilir.

2. Kullanmakta olduğu kutuyu bırakması önerilebilir. 4 günlük (hapı unuttuğu günler dahil) aradan sonra yeni kutuya başlanır.

Tablet almayı unutan kullanıcıda hormon içermeyen beyaz film kaplı tablet döneminde beklenen çekilme kanaması görülmezse gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır.

Gastrointestinal rahatsızlıklar durumunda öneriler

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

Eğer pembe renkli film kaplı tablet alımını takiben 3-4 saat içinde kusma olursa unutulmuş 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:

Menstruasyonu ertelemek için kullanılan kutudaki hormon içermeyen beyaz film kaplı tabletler alınmaz ve yeni bir DROSPERA kutusundaki hormon içeren pembe renkli film kaplı tabletlerden almaya devam edilir. Bu uzatma 2. paketteki hormon içeren pembe renkli film kaplı tabletler bitinceye kadar istenildiği kadar sürdürülebilir. Bu süre içinde, ara kanaması ya da lekelenme meydana gelebilir. Daha sonra hormon içermeyen beyaz film kaplı tablet döneminden sonra, DROSPERA alımına düzenli şekilde devam edilir.

Menstruasyonu haftanın başka bir gününe kaydırmak için, hormon içermeyen beyaz film kaplı tablet dönemi istenildiği kadar kısaltılabilir. Aralık kısaldıkça, çekilme kanaması meydana gelmeme ve ikinci paket kullanılırken ara kanaması ya da lekelenme olması riski (menstruasyonu ertelemeye olduğu gibi) artar.

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

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

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

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

**Geriatrik popülasyon:** Uygulanabilir değildir. DROSPERA 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 enfarktüsü) veya serebrovasküler bir olayın varlığı ya da öyküsü,
- Tromboz prodromu varlığı veya öyküsü (örn. geçici iskemik atak, angina pectoris),
- Venöz veya arteriyel tromboz için ciddi olan tek, ya da birden fazla risk faktörünün varlığı da bir kontrendikasyon oluşturabilir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri),
- Fokal nörolojik belirtili migren öyküsü,
- Vasküler tutulumlu diabetes mellitus,
- Karaciğer fonksiyon değerleri normale dönmedikçe, ciddi 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 hali,
- Pankreatit ya da ağır hipertrigliseridemi ile ilişkili hikaye.

### 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 kullanacak olan kullanıcı ile birlikte tartışılmalıdır. Risk faktörlerinin veya bu durumlardan herhangi birinin ilk kez ortaya çıkması, ya da olayların şiddetlenmesi, artması halinde hemen doktora başvurulmalıdır. Kombine oral kontraseptif alımının devam ettirilmesine veya kesilmesine doktor karar vermelidir.

Dolaşım bozuklukları

Epidemiyolojik çalışmalar, kombine oral kontraseptif kullanımıyla miyokard enfarktüsü, 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 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 yaşamı tehdit eder nitelikte olabilir ya da ölümcül bir sonuç sergileyebilir (olguların %1-2'sinde).

Epidemiyolojik çalışmalar, drospirenon içeren KOK'lar için VTE riskinin, levonorgestrel 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 KOKların kullanımını sırasında ortaya çıkabilir.

KOK kullanıcılarında trombozun son derece nadir olarak, hepatik, mezenterik, renal, serebral veya retinal ven ve arterler gibi diğer damarlarda da görülebileceği 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") özgün 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 tromboembolik olaylar yaşamı tehdit edebilir ya da ölümcül bir sonuç sergileyebilir.

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

- Yaş
- Fazla kilo
- Obezite (vücut kütle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup>'den fazla olanlar)
- Aile öyküsü varlığı (ör. 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 (uzun uçak yolculuğu gibi), 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 başlanmaması önerilmektedir.
- Sigara kullanılması (Dolaşım bozuklukları ile ilgili advers etkilerin ortaya çıkma riski özellikle 35 yaş üzeri ve sigara içen kadınlarda daha da yüksektir.).
- 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 ilişkilendirilen diğer tıbbi durumlar ise, diabetes mellitus,

sistemik lupus eritematozus, 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, antifosfolipid antikoları (antikardiyolipin antikolar, lupus antikoagülan) 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 virüs (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 kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda meme kanseri teşhis edilmesi bağıl riskinde (bağıl risk = 1.24) hafif bir artış olduğu bildirilmiştir. Bu risk artışı kombine oral kontraseptif kullanımının kesilmesiyle birlikte 10 yıl içinde göreceli olarak ortadan kalkar. Meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda seyrek görüldüğünden, meme kanserinin halen kombine oral kontraseptif kullanan veya geçmişte kullanmış kadınlarda artmış olan tanısı genel meme kanseri riskine göre düşüktür. Bu çalışmalar nedensellik için kanıt sağlamazlar. Bu artmış risk tablosu, 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 görülenden daha az ilerlemiş bulunur.

Kombine oral kontraseptif kullanıcılarında nadir olgularda iyi huylu, çok nadiren de habis karaciğer tümörleri gözlemlenmiştir. Çok sınırlı olguda bu tümörler yaşamı tehdit eden batın içi kanamalara yol açmışlardır. 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.

Malignensiler yaşamı tehdit edebilir veya ölümcül bir sonuç sergileyebilir.

Diğer uyarılar

Böbrek yetmezliği olan hastalarda potasyum atılım kapasitesi sınırlı olabilir. Klinik bir çalışmada drospirenon alınması, hafif ya da orta renal yetmezliği bulunan hastalarda serum potasyum konsantrasyonunu etkilememiştir. Teorik olarak hiperkalemi riski, tedavi öncesi serum potasyumu üst sınırdaki bulunan ve ek olarak potasyum tutucu ilaçlar kullanan 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. Drospirenon, antimineralokortikoid etkisinden dolayı diğer kombine oral kontraseptifleri kullanan normal tansiyonlu kadınlarda etinilestradiol bağı gelişen tansiyon yükselmesini olumlu yönde etkileyebilir. 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.

Kolestaza bağlı sarılık ve/veya kaşıntı, safra taşı oluşumu, porfiri, sistemik lupus eritematozus, hemolitik üremik sendrom, Sydenham koresi, herpes gestationis, otoskleroza bağlı işitme kaybı 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 egzojen estrogenler anjiyoödem belirtilerinin ortaya çıkmasına veya alevlenmesine yol açabilirler.

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

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 izlenmelidir.

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

Özellikle kloazma gravidarum 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.

Laktoz:

DROSPERA pembe renkli film kaplı tabletler, tablet başına 44.0 mg laktoz monohidrat, beyaz film kaplı tabletler ise tablet başına 89.5 mg laktoz anhidr içermektedir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

Sodyum:

Bu tıbbi ürün her bir tablette 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmez.

Tıbbi muayene/konsültasyon:

Kombine oral kontraseptif kullanımına tekrar başlayacak ya da yeni başlayacak olanların “4.3 Kontrendikasyonlar” ve “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” bölümleri dikkate alınarak anamnezi tam olarak alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalı, kombine oral kontraseptif kullanımı süresince de periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Özellikle kontrendikasyonlar (örn. geçici iskemik atak v.b.) veya risk faktörleri (örn. ailede venöz veya arteriyel tromboz öyküsü) kombine oral kontraseptif kullanımı süresince ilk kez ortaya çıkabileceğinden periyodik medikal değerlendirme önem taşır. Bu değerlendirmelerin sıklığı ve içeriği kabul edilmiş kurallara dayanarak her kullanıcıya göre adapte edilmeli ancak, genel olarak kan basıncı ve servikal sitoloji de dahil olmak üzere pelvik organları, memeler, batın ve ilgili laboratuvar testlerini özellikle kapsamalıdır.

Kullanıcılar oral kontraseptiflerin HIV enfeksiyonları (AIDS) ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruyucu olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir.

Azalmış etkinlik:

Kombine oral kontraseptiflerin etkinliği hormon içeren pembe film kaplı tablet alımı unutulduğunda (bkz. Tablet alımı unutulduğunda), hormon içeren pembe film kaplı tablet alımı sırasında mide-bağırsak bozuklukları olması halinde (bkz. 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 ara kanama) gelişebilir. Bu nedenle herhangi bir düzensiz kanamanın araştırılması yaklaşık 3 sikluluk bir adaptasyon süresinden sonra anlamlıdır.

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 hormon içermeyen beyaz film kaplı tablet alım döneminde 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.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Diğer tıbbi ürünlerin DROSPERA ile etkileşimleri:

Oral kontraseptifler ve diğer ilaçlar (enzim indükleyiciler ve antibiyotikler gibi) arasındaki etkileşimler ara kanamalara ve/veya kontraseptif başarısızlığa yol açabilirler. 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. Bu eş zamanlı tedavi uygulanan ve bariyer yönteminin kullanıldığı dönem kombine oral kontraseptif kutusundaki hormon içeren pembe film kaplı tabletlerin bitiminden sonra da devam ediyorsa, bir sonraki DROSPERA kutusuna hormon içermeyen beyaz film kaplı tabletleri almadan başlanmalıdır.

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, felbamat, griseofulvin ve “St. John's wort (Sarı kantaron)” içeren ürünler) olan etkileşimler, seks hormonlarının klerensinin artması ile sonuçlanabilir.

HIV proteaz (örn. ritonavir) ve non-nükleosid revers transkriptaz inhibitörleri (örn. nevirapin) ve bunların kombinasyonlarının hepatic metabolizmayı potansiyel olarak etkilediklerine dair yayınlar mevcuttur.

Antibiyotikler (Enterohepatik dolaşım ile etkileşimler):

Belirli antibiyotik ajanların (örn. penisilinler, tetrasiklinler) verilmesi durumunda estrojenlerin enterohepatik dolaşımının azalabileceğini ve bunun da etinilestradiol düzeylerini azaltabileceğini savunan 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'lerin diğer ilaçlar üzerine etkisi:

Oral kontraseptifler diğer ilaçların metabolizmaları ile etkileşebilmektedir. Buna bağlı olarak plazma ve doku konsantrasyonları artabilir (örn. siklosporin) veya azalabilir (örn. 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 dozunda uygulandığında drospirenonun diğer ilaçların metabolizması ile etkileşmesi olası değildir.

Diğer etkileşimler:

Serum potasyum:

DROSPERA film kaplı tabletleri serum potasyum düzeyini yükseltebilecek ilaçlar ile birlikte kullanan kadınlarda teorik olarak serum potasyumunun yükselme potansiyeli vardır. Bu ilaçlar arasında anjiyotensin-II-reseptör antagonistleri (örneğin; losartan, valsartan, telmisartan), potasyum tutucu diüretikler (örneğin; spironolakton, triamteren, amilorid) ve aldosteron antagonistleri (örneğin; spironolakton, eplerenon) sayılabilir. Ancak, drospirenonun (estradiol ile kombine olarak) bir ACE inhibitörü veya indometazin ile etkileşiminin değerlendirildiği bir çalışmada serum potasyum düzeylerinde klinik ya da istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir.

Laboratuvar testleri:

Kontraseptif steroidlerin kullanılması karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyonların biyokimyasal parametreleri, kortikosteroid bağlayıcı globulin gibi (taşıyıcı) proteinlerin plazma düzeyleri ve lipid/lipoprotein fraksiyonları, karbonhidrat metabolizması, koagülasyon ve fibrinoliz parametreleri gibi bazı laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir.

Değişiklikler genellikle normal laboratuvar düzeyleri içinde kalmaktadır. Drospirenon hafif derecedeki antimineralokortikoid etkinliğine bağlı olarak, plazma renin etkinliğinde ve plazma aldosteronunda bir artışa neden olur.

Not: Olası etkileşimleri belirlemek amacıyla eşzamanlı kullanılacak ilacın kullanma talimatına başvurulmalıdır.

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

##### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi X'dir.

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

DROSPERA bir oral kontraseptiftir.

##### **Gebelik dönemi:**

DROSPERA film kaplı tabletlerin gebelikte kullanımı kontrendikedir. DROSPERA 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 göstermemiştir.

DROSPERA'nın gebelikte kullanımına ilişkin veriler, DROSPERA'nın 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:**

Laktasyon, anne sütünün miktarında azalmaya ve bileşiminde değişikliğe yol açabileceğinden, kombine oral kontraseptifler tarafından etkilenebilir. Bu yüzden emziren anne bebeğini süttten kesinceye kadar kombine oral kontraseptif kullanımı genellikle önerilmemelidir. Kontraseptif steroidler ve metabolitleri küçük miktarlarda anne sütüne geçebilir.

##### **Üreme yeteneği / Fertilite:**

DROSPERA, 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 profili özeti**

Oral kontraseptif kullanmayı tercih eden kadınlarda oral kontraseptif olarak ya da orta düzeyli

akne vulgaris tedavisinde kullanıldığında drospirenon ve etinilestradiol kombinasyonu için en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, memelerde ağrı, öngörülmeven uterin kanama ve daha ileri belirtilmemiş genital sistem kanamasıdır. Bunlar ilacı kullanan kadınların  $\geq 3\%$ 'ünde gözlemlenir. Oral kontrasepsiyon kullanmayı tercih eden kadınlarda PMDD tedavisi için kullanıldığında drospirenon ve etinilestradiol kombinasyonu ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, memelerde ağrı ve öngörülmeven uterin kanamadır. Bu olaylar kullanıcıların %10'undan fazlasında ortaya çıkmaktadır.

Ciddi advers olaylar arteriyel ve venöz tromboembolizmdir.

Advers olayların listelenmiş özeti

Oral kontrasepsiyonu seçen, oral kontraseptif olarak drospirenon ve etinilestradiol kombinasyonu (N=3565), orta düzeyli akne vulgaris tedavisinde drospirenon ve etinilestradiol kombinasyonu ve PMDD semptomlarının tedavisinde drospirenon ve etinilestradiol kombinasyonu (N=289) kullanan kadınlar ile yürütülen klinik çalışmalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının sıklıkları aşağıdaki listede özetlenmiştir. Her sıklık grubunda advers ilaç reaksiyonları ciddiyetteki azalmaya 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 (yalnızca pazarlama sonrası gözetimde tanınan ve sıklığın öngörülemediği ilave advers ilaç reaksiyonları).

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Seyrek: Kandidiyaz

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Seyrek: Anemi, trombositemi

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Alerjik reaksiyon

### **Endokrin hastalıkları**

Seyrek: Endokrin bozukluk

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: İştah artışı, anoreksi, hiperkalemi, hiponatremi

### **Psikiyatrik hastalıkları**

Yaygın: Duygusal değişkenlik, depresyon/depresif mod

Yaygın olmayan: Libido azalması ve kaybı, gerginlik, somnolans

Seyrek: Anorgazmi, uykusuzluk

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, parestezi

Seyrek: Vertigo, titreme

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Konjuktivit, göz kuruluğu, göz bozukluğu

### **Kardiyak hastalıkları**

Seyrek: Taşikardi

### **Vasküler hastalıkları**

Yaygın: Migren

Yaygın olmayan: Varikoz ven, hipertansiyon

Seyrek: Flebit, vasküler bozukluk, venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar\*\*, epistaksis, senkop

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, kusma, dispepsi, şişkinlik, gastrit, diyare

Seyrek: Abdomende genişleme, gastrointestinal bozukluk, gastrointestinal doluluk, hiatus hernisi, oral kandidiyaz, kabızlık, ağız kuruluğu

### **Hepato-bilier hastalıkları**

Seyrek: Biliyer ağrı, kolesistit

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

Yaygın olmayan: Akne, pruritus (kaşıntı), döküntü

Seyrek: Kloazma, egzema, alopesi, dermatit akneiform, deride kuruluk, eritema nodozum, hipertrikoz, deri bozukluğu, deride çizgilenme, kontak dermatit, fotosensitif dermatit, deri nodülü

### **Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı, kas krampları

## **Üreme sistemi ve meme bozuklukları**

Yaygın: Memelerde ağrı, sebebi belirlenememiş düzensiz uterin/genital kanama\*, metroraji, amenore

Yaygın olmayan: Vajinal kandidiyaz, pelvik ağrı, memelerde büyüme, fibrokistik meme, genital akıntı, ateş basması, vajinit, menstrüel bozukluk, dismenore, hipomenore, menoraji, vajinal kuruluk, şüpheli papanicolaou smear

Seyrek: Disparöni, vulvovajinit, postkoital kanama, geri çekilme kanaması, memede kist, meme hiperplazisi, memede neoplazma, servikal polip, endometrial atrofi, over kisti, uterusda büyüme

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

Yaygın olmayan: Asteni, terlemede artış, ödem (jeneralize ödem, periferik ödem, yüzde ödem)

Seyrek: Halsizlik

## **Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Vücut ağırlığında artış

Seyrek: Vücut ağırlığında azalma

*\*Kanama düzensizlikleri genellikle tedavinin sürdürülmesiyle ortadan kalkmaktadır.*

*\*\*Kombine oral kontraseptifler grubunu kapsayan epidemiyolojik çalışmalarda hesaplanan sıklık. Sıklık, sınırdan veya çok seyrek. 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*

Ek olarak, KOK kullananlarda aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiş, bunların ilişkisi doğrulanmamış ve reddedilmemiştir:

Yaygın: Memelerde hassasiyet

Yaygın olmayan: Meme hipertrofisi, sıvı tutulumu

Seyrek: Vajinal akıntı, memelerde akıntı, kontakt lens intoleransı

Kalıtsal anjiyoödem izlenen kadınlarda ekzojen östrojenler anjiyoödem semptomlarını uyarabilmekte veya şiddetlendirebilmektedir.

Eritema multiforme pazarlama sonrası gözlem çalışmalarında bildirilmiştir. Mevcut verilerden sıklık bilgisi tahmin edilememektedir ve bu sebeple bilinmemektedir.

## **Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması**

Çok düşük sıklıkta görülen ya da kombine oral kontraseptif grubuyla ilişkili kabul edilen gecikmiş başlangıçlı semptomları olan advers reaksiyonlar aşağıda sıralanmıştır ('4.3 Kontrendikasyonlar', '4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri' başlıklı kısımlara da bakınız):



## Tümörler

- Meme kanseri tanısına ilişkin sıklık oral kontraseptif kullanıcıları arasında çok hafif bir artış sergiler. Meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda seyrek görüldüğünden söz konusu aşırı rakam genel meme kanseri riski bağlamında küçüktür. Bu durumun KOK kullanımıyla neden sonuç ilişkisi bilinmemektedir.
- Karaciğer tümörleri (iyi ve kötü huylu).

## Diğer durumlar

- Erythema nodozum
- Hipertrigliseridemi olan kadınlar (KOK kullanımında artan pankreatit riski)
- 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 gestasyonis, otosklerozla ilişkili işitme kaybı
- Kalıtsal anjiyoödem olan kadınlarda eksojen estrogenler anjiyoödem semptomlarını indükleyebilir ya da alevlendirebilir.
- Karaciğer fonksiyonlarında bozukluklar
- Glikoz toleransında değişiklikler ya da periferik insülin direnci üzerinde etki
- Crohn hastalığı, ülseratif kolit
- Kloazma
- Aşırı duyarlılık (döküntü, ürtiker gibi semptomlar dahil olmak üzere)

## Etkileşimler

Ara kanaması ve/veya kontraseptif başarısızlık oral kontraseptiflerin diğer ilaçlarla (enzim indükleyiciler, bazı antibiyotikler) etkileşimlerinden kaynaklanabilir ('4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim biçimleri' başlığına bakınız).

### 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**

DROSPERA hormon içeren pembe film kaplı tabletlerin doz aşımı ile ilgili klinik deneyim yoktur. Preklinik çalışmalarda doz aşımına bağlı bildirilen ciddi yan etki yoktur. Kombine oral kontraseptiflerin kullanımı sonucu elde edilen deneyimlere göre DROSPERA film kaplı

tabletlerin aktif tabletlerinin aşırı dozda kullanımında görülebilecek belirtiler, bulantı, kusma ve genç kızlarda hafif vajinal kanamadır. Antidodu yoktur ve tedavisi semptomatik olmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Estrojenler 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.

21 gün rejimli konvansiyonel 3 mg drospirenon/0.02 mg etinilestradiol içeren KOK kullanımı ile 24 gün rejimli drospirenon ve etinilestradiol kombinasyonu kullanımını kıyaslayan 3 ovülasyon döngüsü çalışmasında, 24 gün rejimli drospirenon ve etinilestradiol kombinasyonunun foliküler gelişimde daha fazla baskılamaya neden olduğu gösterilmiştir. 3. siklusta kasıtlı olarak doz atlanması sonrasında, 21 gün rejimli grupta, 24 gün rejimli drospirenon ve etinilestradiol kombinasyonu grubuna kıyasla yumurtalık aktivitesinin daha fazla olduğu görülmüştür.

Kombine oral kontraseptiflerin gebeliğe karşı korumanın yanısıra, bazı olumsuz yönleri olmakla beraber (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8 İstenmeyen etkiler) doğum kontrol yöntemine karar vermede yararlı olabilecek birçok olumlu özellikleri de vardır. Sikluslar daha düzenli, kanamalar sıklıkla daha az ağırlı ve hafiftir. Kanamaların hafifliği, demir yetmezliği oluşmasında azalmaya yol açar. Drospirenon kontrasepsiyon dışında da bazı yararlar sağlar. Antimineralokortikoid özelliği sayesinde, sıvı tutulması nedeniyle ortaya çıkan kilo artışını ve diğer belirtileri engeller. Estrojenin yol açtığı sodyum tutulmasını önleyerek, iyi bir toleransa ve premenstrüel sendrom üzerinde olumlu etkilere yol açar.

Kısaltılmış hormonsuz dönemi ile drospirenon ve etinilestradiol kombinasyonu film kaplı tabletler, PMDD konusunda incelenmiştir. PMDD (Premenstrual Dysphoric Disorder), PMS'nin (Premenstrual semptom) daha ciddi biçimidir. 500'den çok kadının katıldığı plasebo kontrollü iki Faz III çalışmada drospirenon ve etinilestradiol kombinasyonu film kaplı tabletler PMDD semptomlarının hafifletilmesinde klinik üstünlük göstermiştir. 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.

Orta derecede akne vulgarisi olan kadınların tedavisinde etkinliğinin ve güvenliliğinin incelendiği iki çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada drospirenon ve

etinilestradiol kombinasyonu film kaplı tabletler tüm birincil etkinlik parametrelerinde (inflamatuvar lezyon, noninflamatuvar lezyon, total lezyon sayısı, ve ISGA (Investigator's Stated Global Assessment) skalasına göre 'temiz' veya 'tama yakın temiz' olarak sonuç veren hasta oranı ve sayısında) ve ikincil etkililik parametrelerinde akneye karşı klinik ve istatistiksel olarak anlamlı etki göstermiştir.

Drospirenon'un androjenik, estrojenik, glukokortikoid ve antiglukokortikoid etkinliği yoktur. Bu durum antimineralokortikoid ve antiandrojenik özellikleri ile, drospirenonun biyokimyasal ve farmakolojik profilinin doğal progestajene 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

### Drospirenon

#### Genel özellikler

##### Emilim:

Oral olarak alınan drospirenon hızla ve hemen hemen tamamen emilir. Tek alımını takiben yaklaşık 1-2 saat sonra yaklaşık 35 ng/ml olan en yüksek etkin madde düzeyine ulaşılır. Biyoyararlılığı yaklaşık % 76-85'dir. Midenin boş olması ile karşılaştırıldığında gıda alımının drospirenonun biyoyararlılığı üzerine etkisi yoktur.

##### Dağılım:

Oral olarak alındıktan sonra serum drospirenon düzeyleri  $1,6 \pm 0,7$  saat ve  $27,0 \pm 7,5$  saat olmak üzere iki fazlı yarılanma ömrü ile azalır. Drospirenon serum albuminine bağlanır, SHBG'e (seks hormonu bağlayıcı globulin) ya da CBG'ye (kortikoid bağlayıcı globulin) bağlanmaz. Toplam serum konsantrasyonunun yalnızca % 3-5'i bağlanmamış halde bulunur. SHBG'nin etinilestradiole bağlı artışı drospirenonun serum protein bağlanmasını etkilemez. Drospirenon'un ortalama dağılım hacmi  $3.7 \pm 1.2$  l/kg'dır.

##### Biyotransformasyon:

Oral olarak alınan drospirenon tam olarak metabolizasyona uğrar. Plazmada bulunan ana metabolitleri drospirenonun lakton halkasının açılmasıyla oluşan asit formu ve 4,5-dihidro-drospirenon-3-sülfattır. Drospirenon, düşük oranda sitokrom P450 3A4 tarafından metabolize edilir ve bu enzim ile birlikte sitokrom P450 1A1, sitokrom P450 2C9 ve sitokrom P450 2C19 enzimlerini in vitro olarak inhibe etme özelliği göstermiştir.

### Eliminasyon:

Plazmadan klerens hızı yaklaşık  $1.5 \pm 0.2$  ml/dak/kg'dır. Drospirenonun sadece eser miktarı değişmemiş olarak atılır. Metabolitler feçes ve idrar ile 1.2 : 1.4 oranıyla atılır. Metabolitlerin idrar ve feçes ile atılım yarı ömürleri yaklaşık 40 saattir.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Drospirenon doğrusal farmakokinetik gösterir.

### Kararlı durum koşulları:

Bir tedavi siklusu boyunca, drospirenon'un maksimum kararlı durum konsantrasyonları olan yaklaşık 60 ng/ml'ye tedavinin 7 ile 14. günleri arasında ulaşılır. Serum drospirenon seviyeleri, terminal yarılanma ömrü ve doz aralığının oranı sonucu yaklaşık 2 ila 3 olan bir faktör ile çoğalır. Tedavi siklusları süresince drospirenon düzeylerinde 1. ve 6. sikluslar arası birikim gözlenmiştir, takip eden dönemde birikim izlenmemiştir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek yetmezliği: 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 yetmezliği: Orta derecede hepatik fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda (Child-Pugh B) ve hepatik fonksiyonu normal olan kadınlarda ortalama serum drospirenon zaman-konsantrasyon 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. Diabet varlığı ve spironolakton tedavisi (hastanın hiperkalemi eğilimini artıran iki durum) de serum potasyum düzeylerini normal sınıırın 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**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

Oral olarak alınan etinilestradiol hızla ve tamamen emilir. En yüksek plazma düzeyleri olan yaklaşık 88 - 100 pg/ml'ye tek oral alımdan 1-2 saat sonra ulaşılır. Karaciğerden ilk geçiş etkisi ve presistemik konjugasyon sonucu mutlak biyoyararlılığı yaklaşık % 60 kadardır. Etinilestradiol'ün gıda ile birlikte alınmasının incelendiği bireylerin % 25 kadarında biyoyararlanımının azaldığı gözlenmiştir.

#### Dağılım:

Etinilestradiol serumdan iki fazla yaklaşık 24 saatlik bir yarılanma ömrü ile elimine olur. Etinilestradiol serum albuminine yüksek oranda fakat non-spesifik olarak (yaklaşık % 98,5) bağlanır ve karaciğerde SHBG sentezini artırır. Dağılım hacmi yaklaşık 5 l/kg olarak bildirilmiştir.

#### Biyotransformasyon:

Etinilestradiol ince bağırsak mukozası ve karaciğerde presistemik konjugasyona uğrar ve esas olarak aromatik hidroksilasyon ile metabolize olur. 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. Etinilestradiolün metabolik klerens oranı yaklaşık 5 ml/dak/kg'dır.

#### Eliminasyon:

Etinilestradiol değişmemiş olarak atılmaz. Yaklaşık 1 günlük yarılanma ömrü olan metabolitler halinde böbrek ve safradan 4:6 oranında atılır. Metabolit atılım yarılanma ömrü yaklaşık 1 gündür.

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Etinilestradiol doğrusal farmakokinetik gösterir.

#### Kararlı durum koşulları:

Kararlı durum koşullarına tedavi siklusunun ikinci yarısında ulaşılır ve serum etinilestradiol seviyeleri yaklaşık 1.4 – 2.1 gibi bir faktörle çoğalır.

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

Karsinojenisite

Fare ve sıçanlarda drospirenon, etinilestradiol ve iki ürünün kombinasyonu ile ilgili uzun süreli karsinogenisite çalışmaları yapılmıştır. Fare ve sıçanlarda tek başına drospirenon ile yapılan 2 yıllık oral tedavinin ardından neoplastik lezyon insidansında artış olmamıştır. Drospirenon maruziyeti (EAA temelinde) insanlarda önerilen klinik dozdan beklenenin 3 katı (fareler) ve 8 katına (sıçanlar) ulaşmıştır. Öte yandan, drospirenon ve etinil estradiol kombinasyonu ile yapılan tedavi fare ve sıçanların meme bezleri ve uterusları ile farelerin hipofiz bezlerinde izlenen neoplastik lezyon oranında artışla sonuçlanmıştır. Tek başına etinilestradiol verilen hayvanlarda benzer tümör paterni izlenmiş olmasına karşın insidansın daha da artması, neoplastik lezyonlardaki artıştan etinilestradiolün sorumlu olduğunu göstermektedir. Drospirenonla birlikte uygulama yapılması farelerin hipofiz bezlerinde ve sıçanların uteruslarıyla meme bezlerinde etinilestradiolün karsinojenik potansiyelini azaltmıştır.

Kemirgenlerde etinilestradiole bağlı olarak izlenen tümörler, etinilestradiol içeren diğer ürünlerle gözlenmiş olup, östrojenlerin kemirgenlerdeki prolaktin salgısı üzerindeki türe özgü etkileriyle ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

Uzun süreli hayvan çalışmalarında drospirenon veya etinilestradiolün klinik kullanımı bakımından tümörojenik bir potansiyel olduğu kesin olarak gösterilmemiş olmakla birlikte, cinsiyetle ilgili steroidlerin bazı hormona bağlı doku ve tümörlerin gelişmesini uyarabileceği unutulmamalıdır.

#### Genotoksisite

Literatürde östrojenlerin yüksek dozlarda biraz genotoksik olabileceğini gösteren kanıt sınırlıdır. Etinilestradiol kültürlenmiş insan karaciğer kesitlerinde ve gen mutasyonlarına yönelik testlerde (*in vitro* bakteri veya memeli hücreleri) DNA eklentisi oluşumu açısından negatif bulunmuş ve *in vitro* kromozom hasarına yönelik testlerde şüpheli sonuçlar vermiştir (klastojenik etkiler tutarlı olarak görülmeyp, yüksek konsantrasyonlarda meydana gelmiştir). *In vivo* çalışmalar bu sonuçları doğrulamamıştır.

Drospirenonun insan periferik lenfositlerinde kromozom aberasyonlarına yol açtığı saptanmıştır. Bununla birlikte, drospirenon *in vitro* koşullarda bakteri ve memeli hücrelerindeki gen mutasyonu tayinlerinde mutajenik özellik sergilememiş, farelerde yapılan *in vivo* mikronükleus tayinlerinde klastojen özellik göstermemiştir. Sıçanlarda yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda drospirenon ve karaciğer hücrelerindeki DNA arasında genotoksik potansiyele işaret eden etkileşimler saptanmıştır. *In vitro* koşullarda insan karaciğer hücrelerinde bu tip herhangi bir bulgu izlenmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Etkin madde içeren tabletler:

Laktoz monohidrat

Prejelatinize nişasta

Povidon K-30

Kroskarmelloz sodyum

Polisorbat 80

Magnezyum stearat

Opadry II Pembe

- Polivinil alkol
- Titanyum dioksit
- Makrogol
- Talk
- Demir oksit sarı
- Demir oksit kırmızı
- Demir oksit siyah

Etkin madde içermeyen tabletler:

Laktoz anhidr

Povidon K-30

Magnezyum stearat

Opadry II Beyaz

- Polivinil alkol
- Titanyum dioksit
- Makrogol
- Talk

### **6.2. Geçimsizlikler**

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 etkin madde içeren 24 adet ve etkin madde içermeyen 4 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**

2015/208

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

İlk ruhsat tarihi: 24.02.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-