

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 (sığır sütünden elde edilen şeker) içermektedir.

Hormon içermeyen tabletler ise 89.50 mg laktoz anhidr (sığır sütünden elde edilen şeker) 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.

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tabletler 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 kontraseptiften (KOK, vajinal halkadan veya transdermal flaster) geçiş:

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

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 yönteminin kullanılması önerilir.

İlk trimestr düşüğünden sonra:

Hemen başlanabilir. Bu durumda ek kontraseptif yöntemlere ihtiyaç duyulmaz

Doğumdan ya da ikinci trimestr 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 unutilan 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 bağılı olarak günlük uygulamada şu öneriler verilebilir:

1-7. gün: Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğı 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 unutilursa ve bu tabletlerin unutilduğu 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 unuttuğı tableti hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan tabletlerini normal zamanında kullanmaya devam edebilir. Eğer ilk unutilan tablete kadar 7 gün boyunca tabletler hatasız alınmışsa ek yöntem kullanmaya gerek yoktur. Aksi takdirde ya da kadın 1'den fazla tablet unutilmışsa 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 önlenabilir. Eğer unutilan tableten önceki 7 gün boyunca tabletler doğru olarak alındıysa, aşağıdaki iki seçenektan birinin uygulanmasıyla ek bir kontraseptif yöntem gere 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 unuttuğı 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 unutilan tabletler için verilen öneriler (bkz. Tablet alımı unutulduğunda) geçerlidir. Eğer kadın normal tablet alma programını değiştirmek istemezse, gereken ekstra tabletleri başka bir kutudan almalıdır.

Menstruasyonun öne alınması ya da ertelenmesi:

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.

Geriyatrik popülasyon

Uygulanabilir değildir. DROSPERA menopozdan sonra endike değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

KOK'lar aşağıdaki koşulların varlığında kullanılmamalıdır ve ilk kez KOK kullanımı sırasında bunlardan herhangi biri ortaya çıkacak olursa, tedavi hemen kesilmelidir.

- VTE varlığı veya riski
 - Venöz tromboembolizm-mevcut VTE (antikoagülanlar üzerinde) veya öyküsü (örn. derin ven trombozu [DVT] veya pulmoner embolizm [PE])
 - APC direnci (Faktör V Leiden dahil), antitrombin III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği gibi VTE için bilinen kalıtsal veya kazanılmış yatkınlık
 - Uzun süreli hareketsizliğe neden olan majör cerrahi müdahale (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
 - Çoklu risk faktörlerinin varlığından kaynaklanan yüksek VTE riski (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)
- Arteriyel tromboembolizm (ATE) varlığı veya riski
 - Arteriyel tromboembolizmi-mevcut ATE, ATE öyküsü (örn. miyokard infarktüsü) veya prodromal durum (örn. anjina pektoris)
 - Serebrovasküler hastalık-mevcut inme, inme veya prodromal durum öyküsü (örn. geçici iskemik atak, TIA)
 - Hiperhomosisteinemi ve antifosfolipid antikorlar (antikardiyolipin antikorlar, lupus antikoagülanı) gibi ATE için bilinen kalıtsal veya kazanılmış yatkınlık
 - Fokal nörolojik semptomlu migren öyküsü.
 - Çoklu risk faktörlerinden kaynaklanan yüksek ATE riski (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) veya aşağıdaki gibi bir ciddi risk faktörü varlığı:
 - vasküler semptomlu diabetes mellitus
 - şiddetli hipertansiyon
 - şiddetli dislipoproteinaemi
- 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

Uyarılar

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

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

Dolaşım bozuklukları

VTE riski

KHK kullanan kadınlarda VTE riski kullanmayanlara göre artar. **Levonorgestrel, norgestimat veya noretisteron içeren ürünler en düşük VTE riski ile ilişkilendirilmiştir. DROSPERA gibi diğer ürünlerde ise bu riskin iki katına kadar çıkabilir. En düşük VTE riskine sahip olduğu bilinenlerden farklı bir ürünün kullanılması kararı, ancak kadının KHK'lerle ilişkili VTE riskini, mevcut risk faktörlerinin bu riski nasıl etkilediğini ve VTE riskinin kullanımının ilk yılında en yüksek olduğunu anladığından emin olduktan sonra alınmalıdır. Ayrıca KHK kullanımına 4 hafta veya daha uzun süre ara verildikten sonra tekrar başladığında riskin arttığını gösteren bazı kanıtlar vardır.**

KHK kullanmayan ve gebe olmayan kadınlarda, 10.000 kişiden yaklaşık 2'si bir yıllık süre içinde VTE geliştirir. Bununla birlikte, herhangi bir kadında altta yatan risk faktörlerine bağlı olarak söz konusu risk çok daha yüksek olabilir (aşağı bakınız).

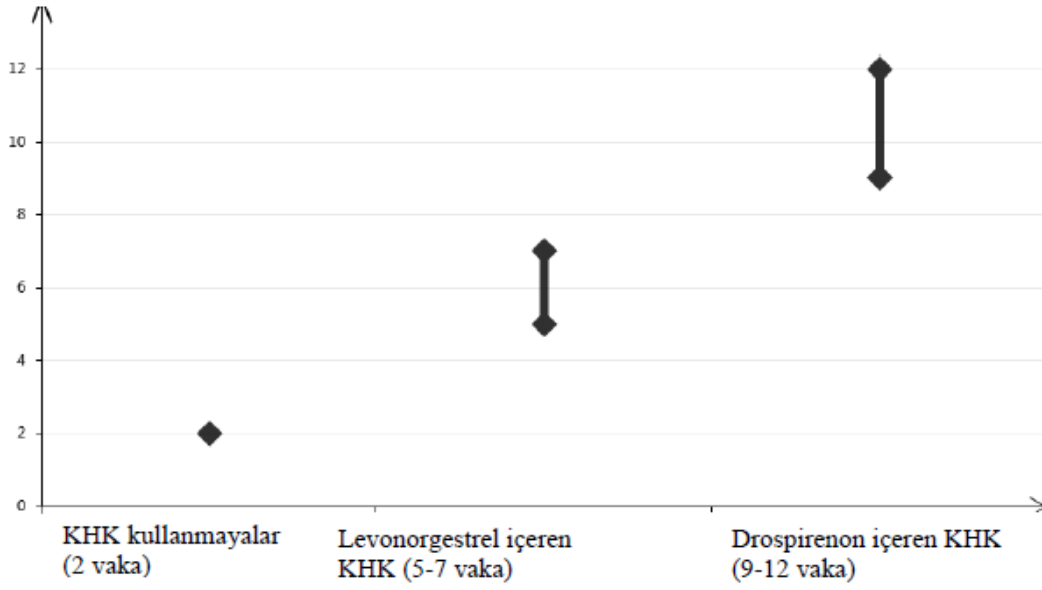
Drospirenon içeren KHK kullanan 10.000 kadından 9 ila 12'sinin bir yıl içinde VTE geliştireceği tahmin edilmektedir; bu oran levonorgestrel içeren KHK kullanan kadınlarda 6 civarındadır.

Düşük dozlu KHK'ler ile bir yıldaki VTE sayısı gebelikte veya postpartum dönemde kadınlarda beklenen sayıdan düşüktür.

VTE, bu vakaların %1-2'sinde ölümcül olabilir.

Bir yıl içinde her 10.000 kadında görülen VTE vakası sayısı

VTE vaka sayısı



Son derece nadir olarak, KHK kullanıcılarında diğer kan damarlarında (örn. hepatik, mesenter, böbrek veya retinal toplardamarlar ve atardamarlar) tromboz meydana geldiği rapor edilmiştir.

VTE risk faktörleri

Venöz tromboembolik komplikasyon riski KHK kullanıcılarında özellikle çoklu risk faktörleri olduğunda, ilave risk faktörleri olan kadınlarda ciddi ölçüde artabilir (bkz. Tablo: VTE Risk faktörleri).

Yüksek venöz tromboz riski oluşturan çoklu risk faktörleri mevcut olan kadında DROSPERA kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Bir kadın birden fazla risk faktörüne sahipse risk artışı tüm faktörlerin ayrı ayrı toplamından fazla olabilir ve bu durumda toplam VTE riski dikkate alınmalıdır. Fayda ve risk dengesinin negatif olduğu düşünülüyorsa KHK reçete edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Tablo: VTE Risk faktörleri

Risk faktörü:	Açıklama
Obezite (vücut kitle indeksi 30 kg/m ² 'nin üstündeysen)	Vücut kitle indeksi yükseldiğinde risk ciddi ölçüde artar. Diğer risk faktörleri mevcutsa özellikle dikkate alınmalıdır.
Uzun süreli hareketsizlik, majör cerrahi müdahale, bacaklara ve pelvise cerrahi müdahale, nörocerrahi, veya majör travma Not: 4 saatten fazla hava yolu seyahati dahil geçici hareketsizlik de özellikle diğer risk	Bu durumlarda ilacı kesmek (cerrahi müdahale durumunda en az 4 hafta) ve tamamen iyileştikten iki hafta sonrasına kadar devam etmemek önerilir. İstenmeyen gebeliği önlemek için başka bir

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

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

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

VTE semptomları (DVT ve PE)

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

DVT semptomları aşağıdakileri kapsayabilir:

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

Pulmoner embolizm (PE) semptomları aşağıdakileri kapsayabilir:

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

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

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

Gözde tıkanma meydana geldiği takdirde, semptomlar ağrısız bulanık görme ile başlayıp görme

kaybına kadar ilerleyebilir. Bazen, görme kaybı aniden meydana gelebilir.

ATE riski

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

ATE ölümcül olabilir.

ATE risk faktörleri

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

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

Tablo: ATE risk faktörleri

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

Advers vasküler olaylarla ilişkili diğer tıbbi durumlar	Diabetes mellitus, hiperhomosisteinemi, kalp kapak hastalığı ve atriyal fibrilasyon, dislipoproteinemia ve sistemik lupus eritematoz.
---	---

ATE semptomları

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

Serebrovasküler bir olaya ilişkin semptomlar şunlardır:

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

Geçici belirtiler olayın geçici iskemik atak olduğunu göstermektedir.

Miyokard enfarktüsü (MI) semptomları şunları kapsayabilir:

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

Tümörler

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

54 epidemiyolojik çalışmayı kapsayan bir meta-analiz sonuçlarına göre halen KOK kullanan kadınlarda meme kanseri teşhis edilmesi bağlı riskinde (bağlı risk = 1.24) hafif bir artış olduğu

bildirilmiştir. Bu risk artışı KOK kullanımının kesilmesiyle birlikte 10 yıl içinde göreceli olarak ortadan kalkar. Meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda seyrek görüldüğünden, meme

kanserinin halen KOK kullanan veya geçmişte kullanmış kadınlarda artmış olan tanısı genel meme kanseri riskine göre düşüktür. Bu çalışmalar nedensellik için kanıt sağlamazlar. Bu artmış risk tablosu, KOK kullanıcılarında meme kanserine erken tanı konması ya da KOK'ların biyolojik etkileri sonucu ortaya çıkabileceği gibi, ikisinin birleşimi ile de oluşabilir. Kullanıcılarda saptanan meme kanserleri klinik olarak, hiç kullanmamışlarda görülenden daha az ilerlemiş bulunur.

KOK 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. KOK 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, KOK kullanımıyla pankreatit gelişimi riskinde artış ortaya çıkabilir.

KOK alan kadınların çoğunda kan basıncında hafif artış görüldüğü bildirilmesine rağmen, klinik olarak anlamlı artış enderdir. Drospirenon, antimineralokortikoid etkisinden dolayı diğer KOK'ları kullanan normal tansiyonlu kadınlarda etinilestradiolle bağlı gelişen tansiyon yükselmesini olumlu yönde etkileyebilir. Bununla beraber, KOK kullanımı sırasında ortaya çıkan klinik olarak belirgin bir hipertansiyon gelişiminde, hekimin KOK kullanımını kesmesi ve hipertansiyon tedavisine başlaması gerekir. Antihipertansif tedavi sırasında normal tansiyon değerlerinin elde edilmesi durumunda, KOK kullanımını 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 KOK kullanımı sırasında ortaya çıktığı ya da kötüleştiği bildirilmişse de, bunların KOK'larla 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, KOK 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 KOK kullanımının kesilmesini gerektirir.

KOK'lar periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerinde etkili olabiliyorsa da, düşük dozlu (<0.05 mg etinilestradiol) KOK kullanan bir diyabetik hastada tedavi rejiminde değişiklikler yapma gerekliliğini gösteren bir kanıt yoktur. Ancak, KOK kullanan diyabetik kadınlar dikkatle izlenmelidir.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit KOK kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

Özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda daha belirgin olmak üzere kloazma ortaya çıkabilir. Kloazma eğilimi olan kadınlar KOK kullanımı esnasında güneşe çıkmaktan ya da ultraviyole ışınlarına maruz kalmaktan kaçınmalıdır.

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

Laktoz (sığır sütünden elde edilen şeker):

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.

Tıbbi muayene/konsültasyon:

Hastanın oral kontraseptif kullanmaya başlamadan önce ve sonrasında düzenli aralıklarla tıbbi öyküsü (aile öyküsünü de içerecek şekilde) değerlendirilmelidir ve gebelik ekarte edilmelidir. Kan basıncı ölçülmeli ve fiziksel muayene kontrendikasyonlar (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar) ile uyarılar (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) doğrultusunda gerçekleştirilmelidir. VTE ve ATE semptomları, bilinen risk faktörleri ve şüpheli tromboz durumunda ne yapılacağı, DROSPERA'nın diğer KHK'lara kıyasla riski de dahil olmak üzere venöz ve arteriyel tromboz bilgilerine kadının dikkatini çekmek önemlidir.

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

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 KOK'larda, özellikle kullanımın ilk aylarında düzensiz kanamalar (lekelenme veya ara kanama) gelişebilir. Bu nedenle herhangi bir düzensiz kanamanın araştırılması yaklaşık 3 sikluskul 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 KOK, "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" bölümünde belirtilen şekilde kullanıldıysa kadının gebe olması beklenmemektedir. Ancak KOK, ilk gerçekleşmeyen çekilme kanamasından önce kullanım kurallarına uygun kullanılmadıysa ya da çekilme kanaması iki kez gerçekleşmediyse KOK kullanımına devam etmeden önce gebelik ekarte edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin DROSPERA ile etkileşimleri:

Mikromozal enzimleri indükleyen ilaçlar ile arasındaki etkileşimler seks hormonu klirensinde artışa neden olabilir, bu durum da ara kanamalara ve/veya kontraseptif başarısızlığa yol açabilirler. Bu ilaçlardan herhangi biri ile kısa süreli tedavi edilmekte olan kadınlar, KOK dışında geçici olarak bir bariyer yöntemi kullanmalı ya da başka bir kontrasepsiyon yöntemi seçmelidirler. İlaçlar ile birlikte kullanımları süresince ve tedavinin kesilmesini takiben 28 gün boyunca bariyer yöntemi kullanmalıdırlar. Bu eş zamanlı tedavi uygulanan ve bariyer yönteminin kullanıldığı dönem KOK 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 klirensini artıran maddeler (enzimlerin uyarılmasıyla KOK etkililiğinin azalması), örn.: Fenitoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin, rifampisin ve muhtemelen oksakarbazepin, topiramet, felbamat, griseofulvin ve sarı kantaron (St John's wort) içeren ürünler.

KOK klirensi üzerine deęişken etkilere sahip maddeler; örn;

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

KOK klirensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri)

Azol antifungaller (ör. itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolidler (ör.klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu gibi kuvvetli ve orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleri östrojen veya progesteron veya her ikisinin de plazma konsantrasyonunu artırabilir.

Drospirenon (3 mg/gün)/etinilestradiol (0,02 mg/gün) kombinasyonunun güçlü CYP3A4 inhibitörü ketakonazol ile 10 gün boyunca birlikte alımında drospirenonun ve etinilestradiolün EAA'sı (0-24 saat) sırasıyla 2,68 (90%CI: 2,44; 2,95) ve 1,40 kat (90%CI: 1,31, 1,49) artmıştır.

60-120 mg/gün etorikoksib dozlarının 0,035 mg etinilestradiol içeren KHK ile eş zamanlı olarak alındığı takdirde etinilestradiolün plazma konsantrasyonlarını sırasıyla 1,4-1,6 kat arttırdığı görülmüştür.

KOK'ların diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi:

KOK'lar diğer ilaçların metabolizmaları ile etkileşebilmektedir. Buna bağlı olarak plazma ve doku konsantrasyonları artabilir (örn. siklosporin) veya azalabilir (örn. lamotrigin).

İn vitro olarak, drospirenon P450 sitokrom enzimleri CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4'ü zayıf ila orta düzeyde inhibe edebilir.

Omeprazol, simvastatin veya midazolam kullanan gönüllü kadınlarda yürütölen *in vivo* etkileşim çalışmasında elde edilen sonuçlara göre drospirenonun 3 mg'lık dozlarda diğer ilaçların sitokrom P450 enzim aracılı metabolizmalarıyla klinik açıdan anlamlı bir etkileşim sergileme olasılığı bulunmamaktadır.

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

Diğer etkileşmeler:

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 KOK kullanmış olan kadınların çocuklarında doğumsal kusur riskinde herhangi bir artışı ne de erken gebeliği süresince yanlışlıkla KOK 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.

DROSPERA kullanımına yeniden başlarken postpartum dönem sırasında artan VTE riski dikkate

alınmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği / Fertilite:

DROSPERA, bir oral kontraseptiftir. Kullanıldığı sürece fertilitiyi engeller.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Oral kontraseptif kullanmayı tercih eden kadınlarda oral kontraseptif olarak ya da orta düzeyli akne vulgaris tedavisinde kullanıldığında DROSPERA için en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, memelerde ağrı, öngörülmeuven 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 DROSPERA ile en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, memelerde ağrı ve öngörülmeuven uterin kanamadır. Bu olaylar kullanıcıların %10'undan fazlasında ortaya çıkmaktadır.

Ciddi advers olaylar ATE ve VTE'dir.

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: Konjunktivit, 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.*

***KOK'lar grubunu kapsayan epidemiyolojik çalışmalarda hesaplanan sıklık. Sıklık, sınırda 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

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

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 nodosum
- 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 ekzojen estrojenler anjiyoödem semptomlarını indükleyebilir ya da alevlendirebilir.
- Karaciğer fonksiyonlarında bozukluklar

- Glikoz toleransında değişiklikler ya da periferel 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) 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. KOK'ların 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

KOK'ların 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.

KOK kullanımını ile ilişkili VTE riski östrojen bileşeninden kaynaklanır. KOK'ların progesteron bileşeni tarafından VTE riski üzerinde herhangi bir modüle etki ettiği halen tartışılmaktadır. Etinilestradiol/drospirenon içeren KOK'ların levonorgestrel içeren KOK'lara kıyasla VTE risk artışını gösteren epidemiyolojik çalışmalar VTE riskinin hiç artmadığını veya 3 kata kadar arttırdığını gösteren farklı sonuçlar bildirmiştir. Çalışmaların çoğunda drospirenon/etinilestradiol kombinasyonu incelenmiştir.

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 ağrılı 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 (Prementrual symptom) 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 konsantrasyonun yalnızca % 3-5'i bağlanmamış halde bulunur. SHBG'nin etinilestradiole bağlı artışı drospirenonun serum protein bağlanmasını etkilemez. Drospirenon'un ortalama dağılım hacmi 3.7 ± 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 indirgenmenin ve bunu takiben sülfasyonun oluşturduğu 4,5-dihidro-drospirenon-3-sülfattır. Drospirenon, aynı zamanda CYP3A4 tarafından oksidatif metabolizmaya tabidir.

Eliminasyon:

Plazmadan klerens hızı yaklaşık 1.5 ± 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 Cmaks 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 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 etinilestradiolün 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'un 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 önemli gut ve hepatik ilk geçiş metabolizmasına tabidir ve esas olarak aromatik hidrosilasyon ile metabolize olur. Etinilestradiol ve oksidatif metabolitler öncelikle glukronid veya sülfat ile konjuge olurlar. 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 karsinojenisite 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 etinilestradiol bağı 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 bağı doku ve tümörlerin gelişmesini uyurabileceği 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 (sığır sütünden elde edilen şeker)

Prejelatinize nişasta

Povidon K-30

Kroskarmelloz sodyum

Polisorbat 80

Magnezyum stearat

Opadry II Pembe

- Polivinil alkol
- Titanyum dioksit (E171)
- Makrogol
- Talk

- Demir oksit sarı (E172)
- Demir oksit kırmızı (E172)
- Demir oksit siyah (E172)

Etkin madde içermeyen tabletler:

Laktoz anhidr (sığır sütünden elde edilen şeker)

Povidon K-30

Magnezyum stearat

Opadry II Beyaz

- Polivinil alkol
- Titanyum dioksit (E171)
- 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