KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DROSETİL 3 mg / 0.03 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler: Her bir film kaplı tablet 3 mg drospirenon ve 0.03 mg etinilestradiol içerir.
Yardımcı maddeler: Her bir film kaplı tablet 62.0 mg laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen şeker) içerir.
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Yuvarlak, düz, sarı film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

DROSETİL reçete etme kararı, venöz tromboembolizmi (VTE) olan kadınlar başta olmak üzere her kadının mevcut risk faktörleri ve DROSETİL 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 Önlemler) dikkate alınarak verilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Kombine oral kontraseptifler (KOK), doğru şekilde kullanıldıklarında yılda yaklaşık % 1 başarısızlık oranına sahiptir. İlaç unutulduğunda ya da yanlış kullanıldığında başarısızlık oranı artabilir.

Tabletler paketin üstünde gösterildiği sırayla, her gün yaklaşık aynı zamanda bir miktar suyla alınmalıdır. Birbirini izleyen 21 gün boyunca her gün bir tablet alınır. Her bir sonraki pakete 7 günlük, sıklıkla çekilme kanamasının izlendiği, tablet alınmayan dönemi takiben geçilir. Bu kanama genellikle son film kaplı tabletin alınmasını takiben 2.-3. gün başlar ve bir sonraki pakete başlandığında kesilmemiş olabilir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım

DROSETİL'e başlangıç

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

Bir KHK'dan geçiş (KOK, vajinal halka, transdermal flaster)

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

Yalnız 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 yöntemi kullanılması önerilir.

İlk trimester düşüğünden sonra

Hemen başlanabilir. Bu durumda ek kontraseptif yöntemlere ihtiyaç duyulmaz.

Doğumdan ya da ikinci trimester düşüğünden sonra

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

Tablet alımı unutulduğunda

Eğer kullanıcı tabletini almakta 12 saatten daha az geç kalmışsa, kontraseptif koruyuculuk azalmaz. Hatırlanır hatırlanmaz tablet alınmalı ve bir sonraki tabletler de her zamanki gibi alınmaya devam edilmelidir. Eğer 12 saatten daha fazla gecikme olmuşsa kontraseptif koruyuculuk azalmış olabilir. Bu durumda 2 temel kural uygulanır:

1. Tablet alımına hiç bir zaman 7 günden fazla ara verilmez.
2. Hipotalamus-hipofiz-over aksının düzgün şekilde baskılanması için 7 gün boyunca ara vermeden tablet alınması gereklidir.

Buna bağlı olarak günlük uygulamada şu öneriler verilebilir:
1.Hafta: Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan tabletlerini normal zamanında kullanmaya devam edebilir. Takip eden 7 gün boyunca kondom gibi ek bir bariyer yöntemi kullanılmalıdır. Tablet alımının unutulduğu günden önceki 7 gün içinde cinsel birleşme olmuşsa gebelik olasılığı göz önüne alınmalıdır. Ne kadar çok tablet unutulursa ve bu tabletlerin unutulduğu gün tabletsiz döneme ne kadar yakınsa gebelik riski o kadar yüksektir.

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

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

1. Aynı zamanda iki tablet almak anlamına gelse de, kullanıcı son unuttuğu tableti hatırlar hatırlamaz içmelidir. Kalan tabletlerini normal zamanda kullanmaya devam edebilir. Bir sonraki kutuya, 7 gün ara vermeden mevcut kutu biter bitmez başlanmalıdır. Kullanıcıda ikinci kutunun sonuna kadar bir çekilme kanaması beklenmez. Ancak tablet alındığı günlerde lekelenme veya ara kanama görülebilir.
2. Kullanmakta olduğu kutuyu bırakması önerilebilir. 7 günlük (hapı unuttuğu günler dahil) aradan sonra yeni kutuya başlanır.

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

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

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

Menstruasyonun öne alınması ya da ertelenmesi

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

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

Karaciğer yetmezliği

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

Pediyatrik popülasyon

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

Geriyatrik popülasyon

Uygulanabilir değildir. DROSETİL menopozdan sonra endike değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

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

Bu durumlardan veya risk faktörlerinden herhangi birinin şiddetlenmesi veya ilk defa ortaya çıkması halinde, kadının DROSETİL 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. Drospirenon/etinilestradiol kombinasyonu içeren 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 başlandığında riskin arttığını gösteren bazı kanıtlar vardır.

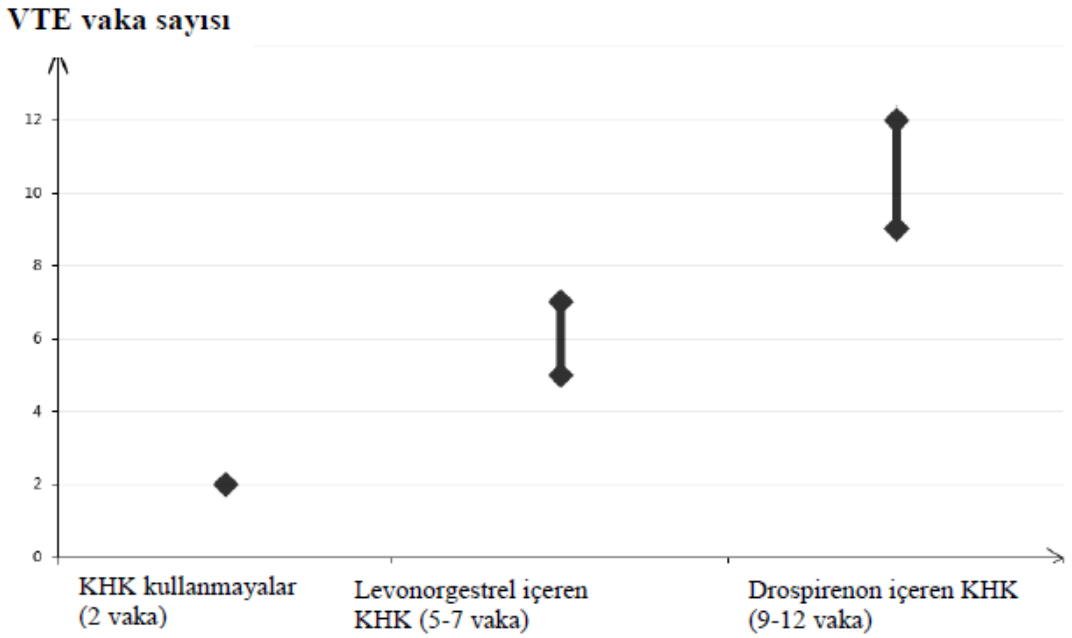
KHK kullanmayan ve gebe olmayan kadınlarda, 10.000 kişiden yaklaşık 2'si bir yıllık süre içinde VTE geliştirir. Bununla birlikte, herhangi bir kadında altta yatan risk faktörlerine bağlı olarak söz konusu risk çok daha yüksek olabilir (aşağı bakınız).

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



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 DROSETİL 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/m2'nin üstündeyse)	Vücut kitle indeksi yükseldiğinde risk ciddi ölçüde artar. Diğer risk faktörleri mevcutsa özellikle dikkate alınmalıdır.
Uzun süreli hareketsizlik, majör cerrahi müdahale, bacaklara ve pelvise cerrahi müdahale, nörocerrahi, veya majör travma **Not:** 4 saatten fazla hava yolu seyahati dahil geçici hareketsizlik de özellikle diğer risk faktörleri olan kadınlarda VTE için bir risk faktörü olabilir.	Bu durumlarda ilacı kesmek (cerrahi müdahale durumunda en az 4 hafta) ve tamamen iyileştikten iki hafta sonrasına kadar devam etmemek önerilir. İstenmeyen gebeliği önlemek için başka bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır. Önceden DROSETİL 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 inflamatuar 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 bacaktaki 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 serebrovaksüler 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 DROSETİL 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/m2'nin üstündeyse)	Vücut kitle indeksi arttığında risk ciddi ölçüde artar Diğer risk faktörleri mevcutsa özellikle dikkate alınmalıdır
Pozitif aile geçmişi (Hiçbir ebeveyn ya da kardeşte erken yaşlarda (örn. 50 yaşından genç) VTE görülmemişse.)	Kalıtsal bir eğilimden şüpheleniliyorsa, KHK kullanımından önce mutlaka bir uzmandan tavsiye alınmalıdır.
Migren	KHK kullanımı sırasında migrenin şiddetinde veya sıklığında bir artış (serebrovasküler olay için bir ön belirti olabilir) ilacın hemen kesilmesi için bir neden olabilir.
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 virus (HPV) enfeksiyonudur. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda uzun süre KOK kullanımının servikal kanser riskinde artışa neden olabileceği bildirilmiştir ancak bu bulguların KOK kullanımının hangi etkilerine bağlı olabileceği (servikal inceleme, hormonal olmayan kontraseptif kullanımı dahil olmak üzere seksüel davranış) halen tartışılmaktadır.

54 epidemiyolojik çalışmayı kapsayan bir meta-analiz sonuçlarına göre halen oral kontraseptif kullanan kadınlarda meme kanserine rastlanma oranında hafif bir artış olduğu bildirilmiştir. Bu risk artışı oral kontraseptif kullanımının kesilmesiyle birlikte 10 yıl içinde göreceli olarak ortadan kalkar. Meme kanseri görülme sıklığı 40 yaşın altındaki kadınlarda düşük olduğundan, KOK kullanan ya da daha önce kullanmış olanlarda artmış meme kanseri tanısı, tüm meme kanseri riskine göre düşüktür. Bu çalışmalar, nedensellikle ilgili veri sağlamamaktadır. Bu artmış risk paterni, 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 olma eğilimindedir.

KOK kullanıcılarında nadir olarak iyi huylu, çok nadiren de habis karaciğer tümörleri gözlemlenmiştir. Sınırlı olguda bu tümörler yaşamı tehdit eden batın içi kanamalara yol açar. 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.

Maligniteler hayatı tehdit edebilir ya da ölümcül seyredebilir.

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

Hipertrigliseridemisi 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. 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 kullanımı tekrar gözden geçirilebilir.

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

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

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

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 gözlenmelidir.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit KOK kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

Özellikle gebelik maskesi 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.

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, DROSETİL'in diğer KHK'lara kıyasla riski de dahil olmak üzere venöz ve arteriyel tromboz bilgilerine kadının dikkatini çekmek önemlidir.

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

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

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

Azalmış siklus kontrolü
Tüm KOK'larda, özellikle kullanımın ilk aylarında düzensiz kanamalar (lekelenme veya kırılma kanaması) gelişebilir. Bu nedenle herhangi bir düzensiz kanamanın değerlendirilmesi yaklaşık 3 siklusluk bir adaptasyon süresinden sonra anlamlıdır.

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

Bazı kadınlarda tablet alınmayan dönemde çekilme kanaması oluşmayabilir. Eğer 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.

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:
DROSETİL tablet başına 62.0 mg laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen şeker) içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin DROSETİL ile etkileşimleri:
Mikromozal enzimleri indükleyen ilaçlar ile arasındaki etkileşimler seks hormonu klirensinde artışa neden olabilir, bu durum da ara kanamaya ve/veya kontraseptif başarısızlığa yol açabilirler. Aşağıdaki etkileşmeler literatürde bildirilmiştir. Yukarıda belirtilen 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. Eğer bariyer yöntemi kullanılan dönem KOK kutusundaki tabletlerin bitiminden sonra devam ediyorsa, bir sonraki kutuya ara vermeden devam edilmelidir.

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

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

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:

Oral kontraseptifler diğer bazı ilaçların metabolizmasını etkileyebilir. Buna bağlı olarak plazma ve doku konsantrasyonları artabilir (örn. siklosporin) ya da azalabilir (ör. 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 yürütülen *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:
DROSETİL'i serum potasyum düzeyini yükseltebilecek ilaçlar ile birlikte kullanan kadınlarda teorik olarak serum potasyumunun yükselme potansiyeli vardır. Bu ilaçlar arasında anjiyotensin-II-reseptör antagonistleri, potasyum tutucu diüretikler ve aldosteron antagonistleri 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 bazı laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Drospirenon hafif derecedeki antimineralokortikoid etkinliğine bağlı olarak, plazma renin etkinliğinde ve plazma aldosteronunda bir artışa neden olur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği
DROSETİL, ciddi böbrek yetmezliğinde ya da akut böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Ayrıca 4.3 Kontrendikasyonlar ve 5.2 Farmakokinetik özellikler bölümüne bakınız.

Karaciğer yetmezliği

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

Pediyatrik popülasyon

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

Geriyatrik popülasyon

Uygulanabilir değildir. DROSETİL menopozdan sonra endike değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi X'dir.

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

DROSETİL oral bir kontraseptiftir ve gebelik önleyici etkisi bulunmaktadır.

Gebelik dönemi:

DROSETİL gebelik döneminde kontrendikedir.

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

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

DROSETİL kullanımına yeniden başlarken postpartum dönem sırasında artan VTE riski dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği / Fertilite:

DROSETİL, bir oral kontraseptiftir. Kullanıldığı sürece fertiliteyi engeller.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

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

Ciddi advers reaksiyonlar ATE ve VTE'dir.

Advers reaksiyonların listesi

Drospirenon ve etinilestradiol kombinasyonu ile yapılmış klinik çalışmalarda (n=4897) bildirilen advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı aşağıda özetlenmiştir. Her bir frekans grup içinde, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyete göre sunulmuştur. Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100, <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Sadece pazarlama sonrası gözlem sırasında tanımlanan ve sıklığı tahmin edilemeyen ilave advers ilaç reaksiyonları "bilinmiyor" şeklinde listelenmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Aşırı duyarlılık

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

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Migren

Vasküler hastalıklar
Seyrek: Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Bilinmiyor: Eritema multiforme

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: Meme ağrısı, ara kanama, lekelenme

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Yaygın: Kiloda artış
Seyrek: Kiloda azalma

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

* - Epidemiyolojik çalışmalardan tahmin edilen sıklık, KOK'lar grubunu kapsamaktadır. Sıklık "çok seyrek" sınırındadır.
- "Venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar" şu tıbbi durumları özetlemektedir: Periferik derin ven tıkanıklığı, tromboz ve embolizm/pulmoner vasküler tıkanıklık, tromboz, embolizm ve enfarktüs/miyokard enfarktüsü/serebral enfarktüs ve hemorajik olarak belirtilmeyen inme

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

Seçilmiş advers reaksiyonların 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.

KOK'lar grubu ile ilgili olduğu düşünülen, sıklığı çok düşük olan ya da geç semptom başlangıcı olan advers reaksiyonlar aşağıda listelenmiştir. ("4.3 Kontrendikasyonlar", "4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri" bölümlerine de bakınız.)

Tümörler

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

bilinmemektedir.

- Karaciğer tümörleri (benign ve malign)

Diğer durumlar:

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

Etkileşimler
Ara kanamalar ve/veya kontraseptif başarısızlık oral kontraseptiflerin diğer ilaçlarla (enzim indükleyiciler) etkileşiminin sonucu olabilir. (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

KOK'ların kontraseptif etkisi ovülasyon inhibisyonu ve servikal salgıdaki değişiklikler gibi birçok faktörün etkileşmesi ile ortaya çıkar.

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

KOK kullanımı 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.

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel Özellikler
Drospirenon

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

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

Biyotransformasyon:
Drospirenon tam olarak metabolizasyona uğrar. Plazmada bulunan ana metabolitleri drospirenonun lakton halkasının açılmasıyla oluşturulan asit formu ve indirgenmenin ve bunu takiben sülfatasyonun oluşturduğu 4,5-dihidro- drospirenon-3-sülfattır. Her ikisi de P450 sistemi gerekmeden oluşurlar. Drospirenon, aynı zamanda CYP3A4 tarafından katalize edilen oksidatif metabolizmaya tabidir. Plazmadan klerens hızı yaklaşık 1.2-1.5 ml/dak./kg'dır.

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

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

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

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

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

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

Etinilestradiol
Emilim:
Ağızdan alınan etinilestradiol hızla ve tamamen emilir. En yüksek plazma düzeyleri olan 54-100 pg/ml'ye 1-2 saat sonra ulaşılır. Emilim ve karaciğerden ilk geçiş esnasında etinilestradiol yoğun bir metabolizasyona uğrar ve yaklaşık % 20-65 gibi kayda değer bir ferdi değişkenlikle yaklaşık %45 ortalama oral biyoyararlılık ile sonuçlanır. Etinil estradiolle eş zamanlı gıda alımı, deneklerin %25'inde biyoyararlılıkta azalmaya yol açarken, diğerlerinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

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

Biyotransformasyon:
Etinilestradiol önemli gut ve hepatik ilk geçiş metabolizmasına tabidir, esas olarak aromatik

hidroksilasyon ile metabolize olur. Etinilestradiol ve oksidatif metabolitler öncelikle, glukronid veya sülfat ile konjuge olurlar. Metabolik klerens hızı 2.3-7 ml/dk/kg'dır.

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

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:
Bu düzeye tedavi siklusunun ikinci yarısında, serum ilaç seviyeleri, tek dozla karşılaştırıldığında, % 40-110 oranında daha yüksek olduğunda ulaşılır.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen şeker)
Mısır nişastası
Prejelatinize nişasta
Krospovidon
Povidon K-30
Polisorbat 80
Magnezyum stearat
Opadry II sarı
- Polivinil alkol
- Titanyum dioksit (E171)
- Makrogol
- Talk
- Demir oksit sarısı (E172)

6.2. Geçimsizlikler
Herhangi bir geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25ºC'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
PVC/PVDC-Alu blisterde 21 adet film kaplı tablet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Exeltis İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Kültür Mah. Nisbetiye Cad. No:56 Akmerkez B Blok
Kat:6 D:574 Etiler, Beşiktaş/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2015/205

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 24.02.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ