

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

YASMIN® PLUS 3 mg/30 mcg/451 mcg+451 mcg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

21 adet hormon içeren, turuncu film kaplı tablet:

Her bir film kaplı tablet 3 mg drospirenon, 0,03 mg etinilestradiol (betadeks klatrat olarak) ve 0,451 mg levomefolat kalsiyum (0,4 mg folik asite eşmolar) içerir.

7 adet hormon içermeyen, açık turuncu film kaplı tablet:

Her film kaplı tablet 0,451 mg levomefolat kalsiyum içerir.

Yardımcı maddeler:

21 adet hormon içeren, turuncu film kaplı tablet:

Her bir film kaplı tablet 45,319 mg laktoz monohidrat (sığır) içerir.

7 adet hormon içermeyen, açık turuncu film kaplı tablet:

Her bir film kaplı tablet 48,349 mg laktoz monohidrat (sığır) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Hormon içeren film kaplı tablet; bir tarafında düzgün altıgen içerisinde "Y+" baskılı, yuvarlak, bikonveks, turuncu renklidir.

Hormon içermeyen film kaplı tablet; bir tarafında düzgün altıgen içerisinde "M+" baskılı, yuvarlak, bikonveks, açık turuncu renklidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

YASMIN PLUS oral kontrasepsiyon amacıyla kullanılır. Oral kontrasepsiyon kullanmayı seçen kadınların folat düzeyinin yükselmesinde etkilidir.

YASMIN PLUS reçete etme kararı, venöz tromboembolizmi (VTE) olan kadınlar başta olmak üzere her kadının mevcut risk faktörleri ve YASMIN PLUS ile ortaya çıkan VTE riskinin diğer kombine hormonal kontraseptifler (KHK) ile karşılaştırması (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4) 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. Tablet alımına ara verilmez. Birbirini izleyen 28 gün boyunca her gün bir tablet alınır. Birbirini takip eden her bir pakete, bir önceki paketin son tableti alındıktan sonraki gün başlanır.

Çekilme kanaması genellikle hormon içermeyen açık turuncu film kaplı tabletlere başladıktan 2-3 gün sonra başlar ve bir sonraki paket başlamadan önce bitmemiş olabilir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım

YASMIN PLUS'a başlangıç

Bir önceki ay hormonal kontraseptif kullanımı yoksa: Tablet alımına kadının normal siklusunun ilk günü (kanamasının ilk günü) başlanmalıdır. Tabletler 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 YASMIN PLUS'a 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 döngü paketindeki son halkanın ya da flasterin çıkarıldığı gün ya da en geç bir sonraki uygulamanın yapılması gereken gün YASMIN PLUS'a 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 trimestr düşüğünden sonra

Hemen başlanabilir. Bu durumda ek kontraseptif yöntemlere ihtiyaç duyulmaz.

Doğumdan ya da ikinci trimestr düşüğünden sonra

(Emziren kadınlar için bkz. Bölüm 4.6) Emzirmeyen kullanıcı doğum veya ikinci trimestr 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

Unutulan, hormon içermeyen, açık turuncu film kaplı tabletler önemsenmeyebilir. Ancak, hormon içermeyen açık turuncu tablet evresinin yanlışlıkla uzatılmasının önüne geçmek üzere unutulan bu tabletler atılmalıdır. Aşağıdaki tavsiye sadece **unutulan hormon içeren turuncu** film kaplı tabletlere ilişkindir:



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 hiçbir zaman 7 günden fazla ara verilmez.
2. Hipotalamus-hipofiz-over aksının düzgün şekilde baskılanması için 7 gün boyunca ara vermeden hormon içeren film kaplı 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 hormon içermeyen açık turuncu film kaplı tablet dönemine ne kadar yakınsa gebelik riski o kadar yüksektir.

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

3. Hafta: Hormon içermeyen açık turuncu 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 gereklilikten kurtulur 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 turuncu film kaplı tabletlerini normal zamanda kullanmaya devam edebilir. 7 adet hormon içermeyen açık turuncu film kaplı tabletler atılmalıdır. Bir sonraki kutuya, derhal başlanmalıdır. Kullanıcıda ikinci kutudaki hormon içeren turuncu film kaplı tablet kullanımı sonuna kadar bir çekilme kanaması beklenmez. Ancak lekelenme veya ara kanama görülebilir.
2. Kullanmakta olduğu kutudaki turuncu film tabletleri bırakması önerilebilir. 7 günlük (tableti unuttuğu günler dahil) aradan sonra yeni kutuya başlanır.

Tablet almayı unutan kullanıcıda hormon içermeyen açık turuncu film kaplı tablet döneminde 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 turuncu hormon içeren film kaplı tablet alımını takiben 3-4 saat içinde kusma olursa 'Tablet alımı unutulduğunda' bölümünde unutilan tabletler için verilen öneriler geçerlidir. Eğer kadın normal tablet alma programını değiştirmek istemezse, gereken ekstra tabletleri başka bir kutudan almalıdır.



Menstruasyonun öne alınması ya da ertelenmesi

Menstruasyonu ertelemek için YASMIN PLUS almaya mevcut kutudaki hormon içermeyen açık turuncu film kaplı tablet kullanılmadan başka bir kutudan YASMIN PLUS almaya devam edilir. Bu uzatma 2. paketteki turuncu film kaplı tabletler bitinceye kadar istenildiği kadar sürdürülebilir. Bu süre içinde, ara kanama ya da lekelenme meydana gelebilir. Daha sonra olağan hormon içermeyen açık turuncu film kaplı tablet döneminden sonra, YASMIN PLUS alımına düzenli şekilde devam edilir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: YASMIN PLUS, ciddi böbrek yetmezliğinde ya da akut böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Ayrıca Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.2'ye bakınız.

Karaciğer yetmezliği: YASMIN PLUS ağır karaciğer hastalığı durumunda kullanılmamalıdır. Ayrıca Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.2'ye bakınız.

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

Geriatrik popülasyon: Uygulanabilir değildir. YASMIN PLUS 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.

- Venöz veya arteriyel trombotik/tromboembolik olay (örn. derin ven trombozu, pulmoner embolizm, miyokard enfarktüsü) veya serebrovasküler olay varlığı veya öyküsü,
- Bir tromboz prodromu varlığı veya öyküsü (örn. geçici iskemik atak, angina pectoris),
- Yüksek venöz veya arteriyel tromboz riski (bkz. Bölüm 4.4),
- Fokal nörolojik semptomlarla birlikte migren öyküsü,
- Vasküler tutulumla birlikte diabetes mellitus,
- Karaciğer değerleri normale dönmediği müddetçe ciddi karaciğer hastalığı,
- Ombitasvir, paritaprevir veya dasabuvir ve bunların kombinasyonlarını içeren doğrudan etkili antiviral (DAA) tıbbi ürünlerin kullanımı (bkz. Bölüm 4.5),
- Şiddetli böbrek yetmezliği veya akut böbrek yetersizliği,
- Karaciğer tümörleri varlığı veya öyküsü (benin veya malin),
- Bilinen veya şüphelenilen seks-steroidinden etkilenen maligniteler (örn. cinsel organ veya meme maligniteleri),
- Teşhisi konulmamış vajinal kanama,
- Bilinen veya şüphelenilen gebelik,
- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.



4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Aşağıda belirtilen durumlardan veya risk faktörlerinden herhangi biri mevcutsa, KOK kullanımının faydaları her bir kadın için olası risklere karşı tartılmalı ve kullanmaya başlamadan önce kadın ile tartışılmalıdır. Bu durumlardan veya risk faktörlerinden herhangi birinin şiddetlenmesi veya ilk ortaya çıkması durumunda, kadın doktoruna başvurmalıdır. Doktor daha sonra KOK kullanımının kesilmesine gerek olup olmadığına karar vermelidir.

Dolaşım bozuklukları

Epidemiyolojik çalışmalar, KOK kullanımı ile miyokard enfarktüsü, derin ven trombozu, pulmoner embolizm ve serebrovasküler olaylar gibi arteriyel ve venöz trombotik ve tromboembolik hastalık riskinde artış arasında bir ilişki ortaya koymuştur. Bu olaylar nadir olarak ortaya çıkarlar.

VTE riski, kullanımın birinci yılı süresince en yüksektir. Bu risk artışı, bir KOK'a ilk kez başlanması veya (4 haftalık veya daha uzun bir hapsiz dönemin ardından) aynı ya da farklı bir KOK'a yeniden başlanması ardından mevcuttur. Büyük, prospektif, 3 kollu bir kohort çalışmasının verileri, bu risk artışının esas olarak ilk 3 ay boyunca mevcut olduğunu ortaya koymaktadır.

Düşük dozda östrojen (< 50 etinilestradiol) içeren KOK'ların kullanıcılarında genel venöz tromboembolizm (VTE) riski gebe olmayan KOK kullanmayanlardaki riskin iki ila üç katıdır ve gebelik veya doğum ile ilişkili riskten düşük kalmaktadır.

VTE yaşamı tehdit edici olabilir veya fatal bir sonucu olabilir (vakaların % 1-2'sinde).

Derin ven trombozu ve/veya pulmoner embolizm olarak kendini gösteren venöz tromboembolizm (VTE) tüm KOK'ların kullanımı sırasında ortaya çıkabilir.

Son derece nadir olarak, KOK kullanıcılarında diğer kan damarlarında, örneğin hepatik, mezenterik, renal, serebral veya retinal venler ve arterlerde tromboz bildirilmiştir.

Derin ven trombozunun (DVT) semptomları şunları içerebilir: Bacakta tek taraflı ve ya bacadaki bir ven boyunca ödem; bacadaki, sadece ayakta dururken veya yürürken hissedilmesi mümkün ağrı veya duyarlılık, etkilenen bacadaki artan sıcaklık; bacadaki kırmızı veya renk değiştirmiş cilt.

Pulmoner embolizm (PE) semptomları şunları içerebilir: Aniden ortaya çıkan açıklanamayan nefes darlığı veya hızlı nefes alıp verme; ani, kanlı öksürük; derin nefes alınması ile artması mümkün keskin göğüs ağrısı; anksiyete hissi; şiddetli sersemlik veya baş dönmesi; hızlı veya düzensiz kalp atışı. Bu semptomların bazıları (örn. "nefes darlığı", "öksürük") spesifik değildir ve daha yaygın ve daha az ciddi olaylar olarak yanlış yorumlanabilir (örn. solunum yolları enfeksiyonu).



Bir arteriyel tromboembolik olay serebrovasküler olayı, damar tıkanıklığını veya miyokard enfarktüsünü (MI) içerebilir. Serebrovasküler olay semptomları şunları içerebilir: Özellikle vücudun bir yanında, yüzde, kolda veya bacakta ani uyuşukluk veya güçsüzlük, ani kafa karışıklığı, konuşma veya anlama güçlüğü; gözlerden birinde veya her ikisinde ani görme zorluğu; ani yürüme güçlüğü, baş dönmesi, denge veya koordinasyon kaybı; sebebi bilinmeyen ani, şiddetli ve uzun süreli baş ağrısı; nöbetle birlikte veya nöbetsiz bilinç kaybı veya bayılma. Damar tıkanıklığının diğer belirtileri şunları içerebilir; bir ekstremitede ani ağrı, ödem veya hafif mavi renk değişimi; akut abdomen.

MI semptomları şunları içerebilir: Göğüste, kolda veya göğüs kemiğinin altında ağrı, rahatsızlık hissi, baskı, ağırlık, sıkışma veya doluluk hissi; sırta, çeneye, boğaza, kola, mideye doğru yayılan rahatsızlık; dolgunluk, hazımsızlık veya boğulma hissi; terleme, mide bulantısı, kusma veya baş dönmesi; aşırı güçsüzlük, anksiyete veya nefes darlığı, hızlı veya düzensiz kalp atışları.

Arteriyel tromboembolik olaylar yaşamı tehdit edici olabilir veya ölümle sonuçlanabilir.

Risk faktörleri kombinasyonuna sahip olan veya tekil bir risk faktörünü daha yüksek şiddette gösteren kadınlarda artan sinerjistik tromboz riski potansiyeli dikkate alınmalıdır. Bu risk artışı basit bir kümülatif faktör riskinden daha yüksek olabilir. Negatif bir risk fayda değerlendirmesi durumunda KOK reçete edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Venöz veya arteriyel trombotik/tromboembolik olay veya serebrovasküler olay riski şunlarla birlikte artar:

- Yaş,
- Obezite (30 kg/m²'nin üzerindeki vücut kütle endeksi),
- Pozitif bir aile öyküsü (bir kardeş veya ebeveynde oldukça genç bir yaşta venöz veya arteriyel tromboembolizm öyküsü). Kalıtsal yatkınlık biliniyor veya şüpheleniliyorsa, herhangi bir KOK kullanımı kararı verilmeden önce kişi bir uzmana yönlendirilmelidir;
- Uzun süreli hareketsizlik, majör cerrahi, bacak ameliyatları veya majör travma. Bu tip durumlarda KOK kullanımının kesilmesi (elektif cerrahi durumunda en az dört hafta önceden) ve tam remobilizasyondan iki hafta sonrasına kadar devam edilmemesi önerilir.
- Sigara kullanımı (özellikle 35 yaş üstü kadınlarda, ağır sigara içiciliği ve artan yaşla birlikte risk daha da artar),
- Dislipoproteinemi,
- Hipertansiyon,
- Migren,
- Valvüler kalp hastalığı,
- Atriyal fibrilasyon.

Venöz tromboembolizmde variköz venlerin ve yüzeysel tromboflebitin olası rolü hakkında bir ortak görüş yoktur.

Lohusalık döneminde artan tromboembolizm riski dikkate alınmalıdır (gebelik ve laktasyona ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.6).

Advers dolaşım olayları ile ilişkilendirilmiş diğer tıbbi durumlara diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, hemolitik üremik sendrom, kronik enflammatuar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) ve orak hücre hastalığı dahildir.



KOK kullanımını sırasında migren sıklığı veya şiddetindeki artış (bir serebrovasküler olayın ön belirtisi olabilir) ilacı derhal kesme nedeni olabilir.

Kalıtsal veya sonradan edinilmiş venöz veya arteriyel tromboz yatkınlığını belirtebilen biyokimyasal faktörlere Aktive Protein C (APC) rezistansı, hiperhomosisteinemi, antitrombin-III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antifosfolipid antikorlar (antikardiyolipin antikorlar, lupus antikoagülanı) dahildir.

Risk/fayda değerlendirmesinde, hekim bir durumun uygun tedavisinin ilgili tromboz riskini azaltabileceğini ve gebelik ile ilişkili riskin düşük dozlu (<0,05 mg etinilestradiol) KOK'lar ile ilişkili olandan daha yüksek olduğunu dikkate alması gerekir.

Tümörler

Rahim ağzı kanserinde en önemli risk faktörü sürekli HPV enfeksiyonudur. Bazı epidemiyolojik çalışmalar, uzun süreli KOK kullanımının bu risk artışını daha da fazlaştırdığını belirtmiş olmasına karşın, bu bulgunun ne kadarının karıştırıcı etkilere (örn. rahim ağzı taraması ve bariyer kontraseptiflerin kullanıldığı cinsel davranış) bağlı olduğu halen bir tartışma konusudur.

54 epidemiyolojik çalışmaya ait bir meta-analiz, halen KOK kullanan kadınlarda meme kanseri teşhisi konma bağıl riskinin hafifçe arttığını (RR = 1,24) bildirmiştir. Bu yüksek risk, KOK kullanımının sonlandırılmasını izleyen 10 yıllık süre içerisinde aşamalı olarak ortadan kalkmaktadır. Meme kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda nadir görüldüğü için, mevcut ve son zamanlardaki KOK kullanıcılarında meme kanseri teşhisi sayısının fazlalığı genel meme kanseri riskine göre düşüktür. Bu çalışmalar sebep sonuç ilişkisine dair kanıt sunmamaktadır. Gözlemlenen risk artışının nedeninin, KOK kullanıcılarında meme kanserinin erken teşhis edilmesi, KOK'ların biyolojik etkileri veya her ikisinin bir birleşiminin olması mümkündür. KOK kullanmış kadınlarda teşhis edilen meme kanserleri hiç KOK kullanmamış kadınlarda teşhis edilen kanserlerden klinik olarak daha az ilerlemiş olma eğilimi göstermektedir.

Nadir vakalarda, KOK kullanıcılarında benign karaciğer tümörleri ve daha da nadir olarak malign karaciğer tümörleri bildirilmiştir. Tek tük vakalarda, bu tümörler hayati tehlike taşıyan intra-abdominal kanamalara yol açmıştır. KOK alan kadınlarda, şiddetli üst abdominal ağrı, karaciğer büyümesi veya intra-abdominal kanama belirtileri ortaya çıktığında ayırıcı tanıda bir karaciğer tümörü değerlendirilmelidir.

Maligniteler yaşamı tehdit edici olabilir veya ölümlle sonuçlanabilir.

Diğer durumlar

Potasyum atılım kapasitesi böbrek yetmezliği olan hastalarda sınırlı olabilir. Klinik bir çalışmada, drospirenon alımı, hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda serum potasyum konsantrasyonu üzerinde bir etki göstermemiştir.

Teorik bir hiperkalemi riski sadece tedavi öncesi serum potasyum düzeyi üst referans aralıkta olan ve ek olarak potasyum koruyucu ilaçlar kullanan, böbrek yetmezliği olan hastalar için varsayılabilir.

Hipertrigliseridemi veya aile öyküsü olan kadınların KOK kullanımını sırasında pankreatit riski artabilir.



Her ne kadar KOK kullanan birçok kadında kan basıncında küçük artışlar bildirilmiş olsa da, klinik olarak ilgili artışlar nadirdir.

Drospirenonun antimineralokortikoid etkisi, diğer kombine oral kontraseptifleri kullanan normotansif kadınlarda gözlenen etinilestradiol kaynaklı kan basıncındaki artışlara karşı koyabilir.

Ancak, KOK kullanımı sırasında klinik açıdan önemli uzun süreli bir hipertansiyon gelişirse, hekimin KOK'u kesmesi ve hipertansiyonu tedavi etmesi akıllıca olacaktır. Uygun kabul edildiği durumlarda, KOK kullanımına bir antihipertansif tedavi ile normotansif değerler elde edilebilirse devam edilebilir.

Aşağıdaki durumların hem gebelik hem de KOK kullanımı ile ortaya çıktığı veya kötüleştiği bildirilmiştir, ancak KOK kullanımı ile ilişkisine yönelik kanıt kesin değildir: Kolestaz ile bağlantılı sarılık ve/veya pruritus; safra taşı oluşumu; porfiri; sistemik lupus eritematöz; hemolitik üremik sendrom; Sydenham koresi; herpes gestasyones; otoskleroz ile bağlantılı işitme kaybı.

Kalıtsal anjiyoödem olan kadınlarda, eksojen östrojenler anjiyoödem semptomlarını indükleyebilir veya kötüleştirebilir.

Karaciğer fonksiyonunda akut veya kronik bozulmalar, karaciğer fonksiyonu göstergeleri normale dönene kadar KOK kullanımının kesilmesini gerektirebilir. İlk olarak gebelik ile veya daha önceki seks steroidleri kullanımıyla ortaya çıkan kolestatik sarılık KOK'un kesilmesini gerektirir.

KOK'ların periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerinde etkisinin olması ihtimaline rağmen, düşük dozda KOK (0,05 mg etinilestradiolden az) kullanan diyabet hastalarında tedavi rejiminin değiştirilmesini gerektirecek hiçbir kanıt yoktur. Ancak, diyabet hastası kadınların KOK'lerin alımı sırasında dikkatli bir şekilde gözlemlenmesi gerekir.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit KOK kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.

Kloazma, özellikle gebelik maskesi öyküsü olan kadınlarda nadiren ortaya çıkabilir. Kloazmaya yatkınlığı olan kadınların KOK alırken güneş ışınlarına veya kızılötesi ışınlarına maruz kalmaktan kaçınması gerekir.

Folatlar B12 vitamini eksikliğini maskeleyebilir.

Tıbbi muayene / konsültasyon

KOK kullanımının başlamasından veya yeniden başlatılmasından önce, kontrendikasyonlar (bkz. Bölüm 4.3) ve uyarılar (bkz. Bölüm 4.4) rehberliğinde eksiksiz bir tıbbi geçmiş ve fizik muayene yapılmalıdır ve periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Periyodik tıbbi değerlendirme de önemlidir çünkü kontrendikasyonlar (örn. Geçici iskemik atak, vb.) veya risk faktörleri (örn. ailede venöz veya arteriyel tromboz öyküsü) KOK kullanımı sırasında ilk kez ortaya çıkabilir. Bu değerlendirmelerin sıklığı ve niteliği, belirlenmiş uygulama kılavuzlarına dayanmalı ve her bir kadına uyarlanmalıdır, ancak genellikle kan basıncı, göğüsler, karın ve pelvik organlara, servikal sitoloji de dahil olmak üzere özel referans içermelidir.



Kadınların, oral kontraseptiflerin HIV enfeksiyonlarına (AIDS) veya cinsel yoldan bulaşan diğer hastalıklara karşı koruma sunmadığına dair bilgilendirilmeleri gerekir.

Azalan etkinlik

KOK'ların etkinliği tablet alımı unutulduğunda (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / Tablet alımı unutulduğunda), mide-bağırsak bozuklukları olması halinde (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / Mide-bağırsak bozuklukları durumunda), ya da eş zamanlı ilaç tedavilerinde (bkz. Bölüm 4.5) azalabilir.

Döngü kontrolünde azalma

Tüm KOK'larda özellikle kullanımın ilk aylarında düzensiz kanamalar (lekelenme veya kırıma kanaması) gelişebilir. Bu nedenle herhangi bir düzensiz kanamanın değerlendirilmesi yaklaşık 3 siklusk bir adaptasyon süresinden sonra anlamlıdır.

Eğer kanama düzensizliği devam eder veya kanamalar düzenliken ortaya çıkarsa 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 açık turuncu film kaplı tablet evresinde çekilme kanaması ortaya çıkmayabilir. Eğer KOK Bölüm 4.2'de 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.

Laktoz:

Her bir turuncu film kaplı tablet 45,319 mg laktoz monohidrat, her bir açık turuncu film kaplı tablet 48,319 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Not: Olası etkileşimlerin tanımlanması için eşzamanlı ilaçların reçeteleme bilgilerine bakılmalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerin YASMIN PLUS ile etkileşimleri

Mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçlar ile arasındaki etkileşimler seks hormonu klirensinde artışa neden olabilir, bu durum da ara kanamaya ve/veya kontraseptif başarısızlığa yol açabilir.

Birkaç günlük tedavinin ardından enzim indüksiyonu gözlemlenebilir. En fazla enzim indüksiyonu genellikle birkaç hafta içinde görülür. Enzim indüksiyonu, ilaç tedavisinin kesilmesinin ardından 4 hafta kadar sürebilir.

Bu ilaçlardan herhangi biriyle tedavi gören kadınların geçici olarak KOK'nin yanı sıra bir bariyer yöntemi kullanmaları ve başka bir kontrasepsiyon yöntemi seçmeleri gerekir. Bariyer yöntemi eş zamanlı ilaç alımı boyunca ve bu ilacın bırakılmasının ardından 28 gün boyunca kullanılmalıdır. Bariyer yönteminin kullanıldığı dönem KOK paketindeki hormon içeren turuncu film kaplı tablet evresini atıyorsa, hormon içermeyen açık turuncu film kaplı tabletler atlanmalı ve bir sonraki KOK paketine başlanmalıdır.



KOK klirensini artıran maddeler (enzimlerin uyarılmasıyla KOK etkililiğinin azalması), örn.:

Fenitoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin, rifampisin ve muhtemelen okskarpazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin ve sarı kantaron içeren ürünlerdir.

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 azaltabilir ya da artırabilir. Bu değişiklikler bazı olgularda klinik açıdan anlamlı olabilir.

Levomefolat kalsiyumun etkililiğini azaltan maddeler:

Folat Metabolizması: Birçok ilacın folat düzeylerini düşürdüğü ve insan dihidrofolat redüktazını inhibe ederek (örn. metotreksat, trimetoprim, sulfasalazin ve triamteren) veya folat absorpsiyonunu azaltarak (örn. kolestiramin) ya da bilinmeyen mekanizmalar yoluyla (örn. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve primidon ve valproik asit gibi antiepileptikler) folatların etkililiğini azalttığını belirtmekte fayda vardır.

KOK klirensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri):

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

Çok dozlu bir çalışmada; 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 veya levomefolat kalsiyumun diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi:

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

In 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.

In vitro etinilestradiol CYP2C19, CYP1A1 ve CYP1A2'nin geri dönüşlü inhibitörü, CYP3A4/5, CYP2C8 ve CYP2J2'nin ise mekanizma temelli inhibitörüdür.



Klinik çalışmalarda etinilestradiol içeren hormonal kontraseptifin uygulanması CYP3A4 substratlarının (r. midazolam) plazma konsantrasyonlarında herhangi bir artışa yol açmaz ya da sadece zayıf bir artışa yol açarken CYP1A2 substratlarının plazma konsantrasyonları hafif (r. teofilin) veya orta düzeyde (r. melatonin ve tizanidin) artabilir.

Folatlar belli antifolat ilaçların, örn. antiepilektiklerin (fenitoin gibi), metotreksat veya pirimetaminin farmakokinetik veya farmakodinamik özelliklerini değiştirebilir ve antifolat ilacın farmakolojik etkisinin azalması sonucunu verebilir (genellikle antifolat dozu uyarlandığında bu etki geri çevrilebilir). Genellikle, antifolat ilaçların toksisitesini azaltmak üzere folat takviyesi önerilir.

Farmakodinamik etkileşimler

Ombitasvir, paritaprevir veya dasabuvir ve bunların kombinasyonlarını içeren doğrudan etkili antiviral (DAA) tıbbi ürünlerin etinilestradiol içeren tıbbi ürünlerle birlikte uygulanmasının, ALT düzeylerinde sağlıklı kadın gönüllülerdeki ve HCV ile enfekte kadınlardaki normal değerin st sınırının 20 katından daha yüksek artışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.3).

Diğer etkileşimler

Serum Potasyum:

YASMIN PLUS hormon içeren, turuncu film kaplı tabletleri serum potasyum düzeylerini yükseltmesi mümkün başka ilaçlarla birlikte alan kadınlarda teorik bir serum potasyum artışı potansiyeli bulunmaktadır.

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. Bu laboratuvar testleri; karaciğer, tiroid, adrenal ve böbrek fonksiyonunun biyokimyasal parametreleri, (taşıyıcı) proteinlerin plazma düzeyleri, r. kortikosteroid bağlayıcı globulin ve lipit / lipoprotein fraksiyonları, karbonhidrat metabolizma parametreleri ve pıhtılaşma ve fibrinoliz parametreleridir. Değişiklikler genellikle normal laboratuvar aralığında kalır.

Drospirenon hafif derecedeki antimineralokortikoid etkinliğine bağlı olarak, plazma renin etkinliğinde ve plazma aldosteronunda bir artışa neden olur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği: YASMIN PLUS, ciddi böbrek yetmezliğinde ya da akut böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Ayrıca Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.2'ye bakınız.

Karaciğer yetmezliği: YASMIN PLUS ağır karaciğer hastalığı durumunda kullanılmamalıdır. Ayrıca Bölüm 4.3 ve Bölüm 5.2'ye bakınız.

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

Geriatrik popülasyon: Uygulanabilir değildir. YASMIN PLUS menopozdan sonra endike değildir.



4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi X'dir.

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

YASMIN PLUS bir oral kontraseptiftir ve gebelik önleyici etkisi bulunmaktadır.

Gebelik dönemi:

YASMIN PLUS gebelik döneminde kontrendikedir.

YASMIN PLUS kullanımı sırasında gebelik meydana gelmesi durumunda kullanım durdurulmalıdır.

YASMIN PLUS kullanımını durduran kadınlar folat takviyesinin devamını düşünmelidir.

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.

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

Laktasyon dönemi:

KOK'ların kullanımı süt miktarında azalmaya ve sütün bileşiminde değişikliğe yol açabileceği için laktasyon etkilenebilir. Bu nedenle emziren anne bebeğini süttten kesinceye kadar KOK kullanımı genellikle önerilmemelidir. Kontraseptif steroidler ve metabolitleri az miktarlarda süte geçebilir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

YASMIN PLUS, 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

YASMIN PLUS 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



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

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Duygusal değişkenlik, depresyon/depresif duygu durumu, libidoda azalma ve libido kaybı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Migren

Vasküler hastalıkları

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, zamansız uterin kanama, ayrıca belirtilmemiş genital kanal kanaması

Klinik çalışmalardaki advers olaylar MedDRA sözlüğü (versiyon 12.1) 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.

MedDRA tercih edilen terimi, belli bir reaksiyonu ve onun eşanlamlıları ile ilgili durumları açıklamak için kullanılmıştır. ADR terimi ifadesi MedDRA versiyon 12.1'i esas almaktadır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

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 hafif düzeyde artmıştır. 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri nadir olarak görüldüğü için, sayıdaki artış, genel meme kanseri riski ile karşılaştırıldığında, düşük olmaktadır. KOK kullanımının nedensellik ilişkisi bilinmemektedir.
- Karaciğer tümörleri (benign ve malign).

Diğer durumlar:

- Eritema nodozum,
- Hipertriglisideremi (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 anjiyoödem 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,
- Aşırı duyarlılık (döküntü, ürtiker gibi semptomlar dahil).

Etkileşimler

Ara kanamalar ve/veya kontraseptif başarısızlık oral kontraseptiflerin diğer ilaçlarla (enzim indükleyiciler) etkileşiminin sonucu olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

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

YASMIN PLUS hormon içeren, turuncu film kaplı tabletlerle henüz herhangi bir klinik doz aşımı deneyimi olmamıştır. Kombine oral kontraseptiflerle genel deneyim esas alındığında, aşırı dozda hormon içeren tablet alınması halinde ortaya çıkabilecek semptomlar mide bulantısı, kusma ve çekilme kanamasıdır. Çekilme kanaması, tıbbi ilacı yanlışlıkla almaları halinde kız çocuklarında ilk adetten önce dahi görülebilir. Herhangi bir antidot yoktur ve tedavi semptomatik olmalıdır.

Levomefolat kalsiyum ve metabolitleri günlük olarak herhangi bir zarar görmeksizin tüketilen gıdalarda doğal olarak bulunan folat formlarına özdeşir. 17 mg/günlük levomefolat kalsiyum dozları (YASMIN PLUS içindeki levomefolat kalsiyum dozunun 37 katı) 12 haftaya varan uzun süreli tedavinin ardından iyi tolere edilmiştir.



5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Östrojenler ve progestojenler, fiks kombinasyonlar

ATC kodu: G03AA12

KOK'ların kontraseptif etkisi, en önemlisi ovülasyonun inhibisyonu ve servikal salgıdaki değişiklikler gibi birçok faktörün etkileşmesi ile ortaya çıkar.

Pazarlama Sonrası Güvenlilik Çalışmaları (PASS) VTE tanı sıklığının düşük östrojen dozunda (<50 µg etinilestradiol) KOK kullanıcıları için her 10.000 kadında, yılda 7-10 arasında değiştiğini göstermiştir. En son veriler, VTE tanısı sıklığının, hamile olmayan KOK kullanmayan kullanıcılar da her 10.000 kadın için yılda yaklaşık 4 olduğunu ve 10.000 hamile veya doğum sonrası kadında 20 ila 30 arasında değiştiğini göstermektedir.

KOK kullanımı ile ilişkili VTE riski östrojen bileşeninden kaynaklanır. KOK'ların progesteron bileşeni tarafından VTE riski üzerine etkisi halen tartışılmaktadır. VTE riski açısından etinilestradiol/drospirenon içeren KOK'ların levonorgestrel içeren KOK'larla kıyaslandığı epidemiyolojik çalışmalarda VTE riskinin artmadığı veya 3 kata kadar arttığını gösteren farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmaların çoğunda YASMIN incelenmiştir.

Özellikle etinilestradiol / drospirenon 0,03 mg / 3 mg (YASMIN) için iki onay sonrası taahhüt çalışması tamamlanmıştır. Bir prospektif aktif izlem çalışmasında, YASMIN kullanan VTE için diğer risk faktörleri olan veya olmayan kadınlarda VTE insidansı, levonorgestrel içeren KOK ve diğer KOK (diğer KOK markalarının) kullanıcıları ile aynı aralıkta bulunmuştur. Diğer, YASMIN kullanıcılarını diğer KOK kullanıcılarıyla karşılaştıran prospektif, kontrollü bir veritabanı çalışması da tüm kohortlarda benzer bir VTE insidansını doğrulamıştır.

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

YASMIN PLUS etinilestradiol, progestojen drospirenon ve vitamin levomefolat kalsiyum içeren kombine oral kontraseptiftir.

Levomefolat kalsiyum, doğal olarak oluşan folat formunun kararlı bir tuzudur ve gıdalarda baskın folat formudur, oysa folik asit doğal olarak meydana gelmez. Folat eksikliği, yenidoğanda nöral tüp defektleri (NTD) için artmış bir risk ile ilişkilidir, ancak NTD'lerin başka nedenleri de olabilir ve YASMIN PLUS kullanımı oluşumlarını dışlayamaz. Hamileliğin erken döneminde yeterli bir folat durumuna ulaşmak için hamileliğin başlamasından önce bile folat eksikliğinin önlenmesi önerilir. Nöral tüp defektleri için kritik zaman hamileliğin başlarındadır (nöral tüpün kapanması normalde gebe kaldıktan sonraki 28 gün içinde tamamlanır) ve yeterli bir folat durumuna ulaşılması birkaç hafta alır.



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 enflamatuvar 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 doz 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 görünür dağılım hacmi yaklaşık 3,7 – 4,2 l/kg’dır.

Biyotransformasyon:

Drospirenon tam olarak metabolizasyona uğrar. Plazmada bulunan ana metabolitleri drospirenonun lakton halkasının açılmasıyla oluşan asit formu ve indirgenmenin ve bunu izleyen sülfatasyon sonucu oluşan 4,5-dihidro-drospirenon-3-sülfattır. Her ikisi de sitokrom P450 sistemi gerekmeden oluşurlar. Drospirenon, aynı zamanda CYP3A4 tarafından katalize edilen oksidatif metabolizmaya tabidir. Plazmadan klirens hızı yaklaşık 1,2-1,5 ml/dak./kg’dır.

Eliminasyon:

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

Karaciğer bozukluğunun etkisi:

Orta derecede hepatik fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda (Child-Pugh B) ve hepatik fonksiyonu normal olan kadınlarda ortalama serum drospirenon konsantrasyon-zaman profilleri emilim/dağılım fazları süresince benzer C_{maks} değerleri elde edilerek karşılaştırılabilir bulunmuştur. Orta derecede hepatik bozukluğu olan gönüllülerde drospirenonun ortalama terminal yarılanma ömrü, normal hepatik fonksiyona sahip gönüllülere kıyasla 1,8 kat daha yüksektir.

Görünen oral klirens (CL/f), orta derecede hepatik bozukluğu olan gönüllülerde normal hepatik fonksiyona sahip gönüllüler ile karşılaştırıldığında yaklaşık olarak % 50 azalmıştır. Normal hepatik fonksiyona sahip gönüllülerle karşılaştırıldığında orta derecede hepatik bozukluğu olan gönüllülerde gözlenen drospirenon klirensindeki 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 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:

Ağız yoluyla 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 sırasında etinilestradiol yaygın olarak metabolize edilir ve yaklaşık % 20-65 gibi büyük bir bireyler arası değişkenlikle yaklaşık % 45 oral biyoyararlılık ile sonuçlanır. Etinilestradiolle eş zamanlı gıda alımı, deneklerin % 25'inde biyoyararlanımda azalmaya yol açarken diğerlerinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir.



Dağılım:

Etinilestradiol serum albuminine yüksek oranda fakat non-spesifik olarak (yaklaşık % 98) bağlanır ve karaciğerde SHBG sentezini artırır. Görünür dağılım hacmi yaklaşık 2,8-8,6 l/kg olarak bildirilmiştir.

30 µg etinilestradiol ile tedavi sırasında SHBG'nin plazma konsantrasyonu 70'den yaklaşık 350 nmol/l'ye yükselir. Etinilestradiol az miktarlarda anne sütüne geçer (dozun % 0,02'si).

Biyotransformasyon:

Etinilestradiol önemli bağırsak ve hepatik ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Esas olarak aromatik hidroksilasyon ile metabolize olur. Etinilestradiol ve oksidatif metabolitleri öncelikle, glukronid veya sülfat ile konjuge olurlar. Metabolik klirens hızı yaklaşık olarak 2,3-7 ml/dk/kg'dır.

In vitro etinilestradiol CYP2C19, CYP1A1 ve CYP1A2'nin geri dönüşlü inhibitörü, CYP3A4/5, CYP2C8 ve CYP2J2'nin ise mekanizma temelli inhibitörüdür.

Eliminasyon:

Etinilestradiol serum düzeyleri, yarı ömürleri sırasıyla yaklaşık 1 ve 10-20 saat olan, 2 dispozisyon evresinde azalır. Değişmemiş ilaç atılmaz. Etinilestradiol metabolitleri halinde böbrek ve safra yoluyla 4:6 oranında atılır. Metabolitlerin atılımının yarı ömrü yaklaşık 1 gündür.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Tek doza kıyasla serum ilaç düzeylerinin % 40-110 daha yüksek olduğu bir tedavi döngüsünün ikinci yarısında kararlı duruma ulaşılır.

Levomefolat kalsiyum

Emilim:

Levomefolat kalsiyumun asit formu, yapısal olarak gıdadaki baskın folat formu olan doğal L-5-metiltetrahidrofolat (L-5-metil-THF) ile aynıdır. Normal beslenme koşulları altında folik asit gıda takviyesi yapılmayan popülasyonlarda ortalama 15 nmol/l başlangıç konsantrasyonlarına ulaşılır. Oral olarak uygulanan levomefolat kalsiyum emilir ve vücut folat havuzuna dahil edilir. Taban çizgisinin yaklaşık 50 nmol/l üzerindeki pik plazma konsantrasyonlarına, tek doz 0,451 mg levomefolat kalsiyum uygulamasından sonra 0,5 – 1,5 saat içinde ulaşılır.

Dağılım:

Hızlı ve yavaş dönüşüm havuzlu folatlar için bifazik kinetik bildirilmiştir. Muhtemelen yeni emilen folatı yansıtan hızlı dönüşüm havuzu, 0,451 mg levomefolat kalsiyumun tek doz oral uygulamasından sonra yaklaşık 4-5 saatlik terminal yarı ömrü ile tutarlıdır. Folat poliglutamatın dönüşüm hızını yansıtan yavaş dönüşüm havuzunun ortalama kalma süresi 100 günden fazla veya buna eşittir. Ekzojen folat ve enterohepatik folat döngüsü, sürekli bir L-5-metil-THF kaynağı sağlamaya yardımcı olur.

L-5-metil-THF, dolaşımdaki baskın folattır ve bu nedenle folat formu, hücresel folat metabolizması için kullanılmak üzere normal olarak periferik dokulara taşınır. L-5-metil-THF'nin çeşitli hücre tipleri tarafından taşınması ve alımı için üç fizyolojik mekanizma vardır: İki taşıyıcı aracılı, aktif taşıma mekanizması (indirgenmiş folat taşıyıcısı ve folat reseptörü) ve pasif difüzyon.



Biyotransformasyon:

L-5-metil-THF, plazmada başlıca folat taşıma formudur. 0,451 mg levomefolat kalsiyum ile 0,4 mg folik asit karşılaştırıldığında dolaşımdaki diğer önemli folatların benzer örnekleri bulunmuştur. L-5-metil-THF'nin hücresele folat metabolizmasına dahil edilmesi, etkili poliglütamillasyon ve doku retansiyonu elde edilmeden önce metiyonin sentaz reaksiyonu yoluyla L-tetrahidrofolata dönüştürülmesinden önce gerçekleşir. Folat koenzimleri, hücrelerin sitozolünde birbiriyle ilişkili üç ana metabolik döngüde yer alır. Bu döngüler, DNA ve RNA sentezi için öncüler olan timidilat ve pürinlerin sentezi ve homosisteinden metioninin sentezi ve serin ve glisinine birbirine dönüştürülmesi için gereklidir.

Eliminasyon:

L-5-metil-THF, bozulmamış folatların ve katabolik ürünlerin idrarla atılımının yanı sıra dışkı yoluyla da vücuttan iki fazlı kinetik yol ile atılır. Birkaç saatlik yarılanma ömrü olan folat ve katabolitlerinin idrar ve dışkı konsantrasyonunda hızlı bir düşüşünü yaklaşık 100 – 360 günlük yarı ömrü olan uzun bir düşüş takip eder.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

0,451 mg levomefolat kalsiyum alımından sonra plazmada L-5-metil-THF için kararlı durum koşullarına, başlangıç düzeylerine bağlı olarak yaklaşık olarak 8-16 hafta sonra ulaşılır. Kırmızı kan hücrelerinde, alyuvarların yaklaşık 120 günlük uzun yaşam süresi nedeniyle kararlı duruma ulaşması gecikir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Drospirenon ve etinilestradiol ile ilgili klinik öncesi veriler, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi ile ilgili geleneksel çalışmalara dayalı olarak insanlar için özel bir risk ortaya koymamaktadır. Bununla birlikte, seks steroidlerinin bazı hormona bağımlı doku ve tümörlerin büyümesini arttırabileceği unutulmamalıdır.

Levomefolat kalsiyum ile ilgili klinik öncesi veriler, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi ile ilgili geleneksel çalışmalara dayalı olarak insanlar için özel bir risk ortaya koymamıştır.

Laboratuvar hayvanlarında, drospirenon ve etinilestradiolün etkileri bilinen farmakolojik etkiyle ilişkili olanlarla sınırlı kalmıştır. Özellikle, üreme toksisitesi çalışmaları hayvanlarda türe özgü olarak değerlendirilen embriyotoksik ve fetotoksik etkiler olduğunu göstermiştir. YASMIN kullananların maruziyetinin aşılmasıyla sıçan fetuslarında cinsel farklılaşma üzerinde etkiler geliştiği, maymunlarda bunun olmadığı gözlenmiştir.

Çevresel risk değerlendirme çalışmaları, etinilestradiol ve drospirenonun sucul ortam için risk teşkil etme potansiyeli olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 6.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır)
Mikrokristalin selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Hidroksipropilselüloz
Magnezyum stearat (E470b)



Film kaplama:
Turuncu lake (Opadry orange 02F32738)
Açık turuncu lake (Opadry orange 02F32737)
veya
Hipromelloz (E464)
Makrogol 6000
Talk (E553b)
Titanyum dioksit (E171)
Kırmızı demir oksit (E 172)
Sarı demir oksit (E 172)

6.2 Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

HBF blisterde 28 adet veya 84 (3x28) 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No:53
34770 Ümraniye / İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

2024/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.01.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

