

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZLYNDA 4 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Beyaz renkli her bir aktif film kaplı tablet 4 mg drospirenon içermektedir. Yeşil renkli plasebo film kaplı tabletleri etkin madde içermemektedir.

Yardımcı maddeler:

Beyaz renkli her bir aktif tablet 17.5 mg laktoz (sığır sütünden elde edilmiştir) ve yeşil renkli her bir plasebo tablet 55.5 mg laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir) içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Aktif tablet, bir yüzünde "E", bir yüzünde "D" harfleri baskısı bulunan yuvarlak, beyaz bir tablettir.

Plasebo tablet, bir yüzünde "E" harfi, bir yüzünde "4" rakamı baskısı bulunan yuvarlak, yeşil bir tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Oral kontrasepsiyon

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Art arda 28 gün boyunca günlük olarak, ilk 24 gün boyunca günde bir defa beyaz bir aktif tablet ve sonraki 4 gün boyunca günde bir defa yeşil bir inaktif tablet alınır. Tabletler her gün yaklaşık olarak aynı saatte alınmalıdır, böylece iki tablet arasındaki aralık her zaman 24 saat olur. Tabletler blisterde gösterilen sıraya göre alınmalıdır. Haftanın 7 günü ile işaretlenmiş çıkartmalar verilmiştir. Kadın, tabletleri almaya başladığı gün ile başlayan çıkartmayı seçmeli ve blisterin üzerine yapıştırmalıdır.



Tedavinin ilk tableti menstrüel kanamanın ilk gününde alınmalıdır. Bundan sonra tablet alımı sürekli dir. Günlük tablet alımında herhangi bir kesinti olmadan önceki paket bittikten hemen sonra bir sonraki pakete başlanır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Önceden hormonal kontraseptif kullanımı yoksa (önceki ay içinde)

Tablet alımına, kadının doğal döngüsünün 1. Gününde (menstrüel kanamasının ilk günü) başlanması gerekir. Bunu yaparken ek kontraseptif önlemler gerekli değildir.

İlk trimesterde gerçekleşen abortustan sonra

İlk trimesterde gerçekleşen abortustan sonra, ZLYNDA'ya abortus gerçekleştikten hemen sonra başlanması önerilmektedir. Bu durumda, ek bir kontraseptif yöntem kullanmaya gerek yoktur.

Doğumdan veya ikinci trimesterde gerçekleşen abortustan sonra

ZLYNDA ile kontraseptif tedavinin doğumdan veya ikinci trimesterde gerçekleşen abortustan sonra 21 ila 28. günler arasında başlaması önerilmektedir. ZLYNDA ile kontraseptif tedaviye daha sonra fakat menstrüasyon geri dönmeden önce başlanırsa hamilelik bertaraf edilmeli ve ilk hafta boyunca ek bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

Emziren kadınlar için 4.6 bölümüne bakınız.

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

Kadın, ZLYNDA almaya tercihen önceki KOK'unun son aktif tabletinden (etkin maddeleri içeren son tablet) sonraki gün veya vajinal halka ya da transdermal flasterinin çıkarıldığı gün başlamalıdır. Bu durumlarda, ek bir kontraseptif kullanımı gerekli değildir.

Kadın en geç, genel tabletsiz, halkasız, flastersiz veya önceki kombine hormonal kontraseptifinin plasebo tablet aralığını takip eden gün de ZLYNDA almaya başlayabilir, ancak tablet alımının ilk 7 günü boyunca ek bir bariyer yöntemi önerilmektedir.

Sadece progestojen içeren bir yöntemden (sadece progestojen hapı (POP), enjeksiyon, implant) veya progestojen salımlı intrauterin bir sistemden (IUS) geçiş

Kadın herhangi bir gün diğer POP'dan geçiş yapabilir ve önceki POP'u bıraktıktan sonraki gün 24 saat içinde ZLYNDA almaya başlamalıdır. Bir kadın, implant veya IUS'un çıkarıldığı gün bir implanttan veya IUS'tan geçiş yapabilir. Bir kadın, enjeksiyonluk bir kontraseptif kullanımından



geçiş yapabilir ve bir sonraki enjeksiyonun yapılmasının planlandığı gün ZLYNDA almaya başlamalıdır. Tüm bu durumlarda, ek bir kontraseptif kullanımı gerekli değildir.

Alınmayan tabletlerin yönetimi

Tabletler her 24 saatte bir alınmalıdır. Kadın kullanıcılar herhangi bir tableti almakta 24 saatten daha az gecikirse, kontraseptif koruma azalmaz. Kullanıcı hatırladığı anda tableti almalı ve takip eden tabletler normal zamanında alınmalıdır.

Kullanıcının herhangi bir aktif beyaz tableti almakta 24 saatten fazla geç kalması durumunda, kontraseptif koruma azalabilir ve sonraki 7 gün boyunca kondom gibi bariyer bir yönteminin kullanılması düşünülmelidir. Alınmayan tablet, aynı anda iki tablet alınması anlamına gelse dahi, hatırlandığı anda alınmalıdır. Daha sonra normal zamanında tablet alımına devam edilir.

Tabletler, ZLYNDA'ya başladıktan sonraki ilk hafta alınmadıysa ve tabletlerin alınmadığı günden önceki hafta cinsel ilişki gerçekleştiyse hamilelik ihtimali düşünülmelidir.

Hap alımının üçüncü haftasında tablet alımı unutulduysa sıradaki 4 günlük hormonsuz aralık nedeniyle azalmış güvenilirlik riski kaçınılmazdır. Bununla birlikte, tablet alım programını ayarlayarak kontraseptif korumasının azalması hala önlenebilir. Kullanıcı aynı anda iki tablet alması gerekse bile, hatırlar hatırlamaz unutilan en son tableti almalıdır. Daha sonra normal zamanında aktif tablet almaya devam edilir. Kullanıcının plasebo hapları almaması ve doğrudan sonraki aktif blister ambalaja devam etmesi tavsiye edilir.

Unutilan plasebo tabletler (yeşil) göz ardı edilebilir. Unutilan plasebo tabletler aktif tabletlerin alımı arasındaki süreyi istem dışı uzatmamak için kullanılmamalıdır.

Gastrointestinal bozukluklar durumunda tavsiye

Şiddetli gastrointestinal bozukluklarda (örneğin, kusma veya diyare), absorpsiyon tam olmayabilir ve ek kontraseptif önlemler alınmalıdır.

Tablet alımından sonraki 3-4 saat içinde kusma veya diyare meydana gelirse en kısa sürede yeni (replasman) bir tablet alınmalıdır. Yeni tablet, mümkünse, normal tablet alım süresinden sonraki 24 saat içinde alınmalıdır. 24 saatten fazla sürenin geçmesi halinde, Bölüm 4.2 “**Alınmayan tabletlerin yönetimi**”nde verilen unutilan tabletlere ilişkin tavsiyeler geçerlidir. Normal tablet alım programını değiştirilmek istenmiyorsa ekstra tabletler başka bir blister ambalajdan alınmalıdır.



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

ZLYNDA, şiddetli böbrek yetmezliği ve akut böbrek yetmezliği olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)

Karaciğer yetmezliği:

ZLYNDA, şiddetli karaciğer yetmezliği olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

ZLYNDA'nın güvenliliği ve etkililiği üreme çağındaki kadınlarda belirlenmiştir. Güvenlilik ve etkililiğin 18 yaşın altındaki post-pubertal adolesanlar ile 18 yaş ve üstü kullanıcılar için aynı olması beklenmektedir. Menarş (ilk regl) öncesi bu ürünün kullanımı belirtilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda kullanımı yoktur. ZLYNDA menopozdan sonra endike değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ZLYNDA gibi sadece progestojen kontraseptifler (POC) aşağıda listelenen koşullardan herhangi birinin varlığında kullanılmamalıdır. ZLYNDA kullanımı sırasında koşullardan herhangi birinin ilk kez ortaya çıkması durumunda tıbbi ürünün kullanımı derhal kesilmelidir.

- Aktif venöz tromboembolik bozukluk.
- Karaciğer fonksiyon değerleri normale dönmediği sürece şiddetli karaciğer hastalığının varlığı veya öyküsü.
- Şiddetli böbrek yetmezliği veya akut böbrek yetmezliği.
- Bilinen veya şüpheli seks steroidlerine duyarlı maligniteler.
- Teşhis edilmemiş vajinal kanama.
- Etkin madde veya Bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşağıda belirtilen koşullardan/risk faktörlerinden herhangi biri mevcutsa ZLYNDA'nın yararları her bir kadın için olası risklere karşı değerlendirilmeli ve kullanımına karar verilmeden önce kadınla tartışılmalıdır. Bu koşullarda ağırlaşma, alevlenme veya bu koşullardan herhangi birinin ilk kez ortaya çıkması durumunda, kadın doktoruna başvurmalıdır. Doktor ZLYNDA kullanımının durdurulmasının gerekip gerekmediğine karar vermelidir.

Hiperkalemi

Drospirenon, potasyum koruyucu özellikleri olan bir aldosteron antagonistidir. Çoğu durumda, potasyum seviyelerinde bir artış beklenmez. Bununla birlikte, renal yetmezlik ve tedavi öncesi üst



referans aralıkta serum potasyum düzeyleri olan ve potasyum koruyucu tıbbi ürünleri eş zamanlı olarak kullanan kadınlarda ilk tedavi döngüsü sırasında serum potasyum düzeylerinin kontrol edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Dolaşım bozuklukları

Epidemiyolojik çalışmalardan, sadece progestojen preparatları ile artmış miyokard enfarktüsü veya serebral tromboembolizm riski arasında bir ilişki olduğuna dair çok az kanıt vardır.

Kardiyovasküler ve serebral olayların riski artan yaş, hipertansiyon ve sigara ile ilişkilidir. Hipertansiyonu olan kadınlarda, inme riski sadece progestojen preparatları ile hafifçe artabilir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bazı çalışmalar sadece progestojen preparatların kullanımıyla ilişkilendirilen venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner embolizm) riskinde bir miktar artış olabileceğini göstermektedir. Genel olarak, venöz tromboembolizm (VTE) için kabul görmüş risk faktörleri arasında pozitif bir kişisel veya aile öyküsü (nispeten erken bir yaşta bir kardeş veya ebeveynde VTE), yaş, obezite, uzun süreli immobilizasyon, majör cerrahi veya majör travma bulunmaktadır.

Eğer arteriyel veya venöz trombotik olay semptomları varsa veya bunlardan şüphe ediliyorsa tedavi derhal durdurulmalı ve ameliyat veya hastalık nedeniyle uzun süre hareketsiz kalma durumunda ZLYNDA'nın kesilmesi düşünülmelidir.

Kemik metabolizması

ZLYNDA ile tedavi estradiol serum seviyelerinin erken foliküler faza karşılık gelen bir seviyeye düşmesine yol açar. Estradiol serum seviyelerindeki azalmanın kemik mineral yoğunluğu üzerinde klinik olarak bir etkisinin olup olmadığı halen bilinmemektedir. Kemik mineral yoğunluğunun kaybedilmesi, özellikle kritik bir kemik büyümesi dönemi olan ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde endişe vericidir. Bu popülasyondaki kemik mineral yoğunluğunun azalmasının pik kemik kütlesini azaltıp azaltmadığı ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde kırık riskini artırıp artırmayacağı bilinmemektedir.

Meme Kanseri

54 epidemiyolojik çalışmadan yapılan bir meta analiz, ağırlıklı olarak östrojen-progesteron preparatları olmak üzere halihazırda oral kontraseptif (OK) kullanan kadınlarda tanı alan meme kanseri bağıl riskin (RR =1.24) biraz arttığı bildirmiştir. Kombine OK (KOK) kullanımının sona ermesinden sonraki 10 yıl boyunca bu aşırı risk kademeli olarak kaybolur. Meme kanseri, 40 yaşın altındaki kadınlarda nadir görüldüğünden, şu anda KOK kullananlar ile yakın zamanda kullanmış olanlarda meme kanseri teşhisi sayısı, genel meme kanseri riskine göre azdır. Bu çalışmalar nedensellik için kanıt sağlamamaktadır. Artmış riskin gözlemlenen paterni, OK kullanıcılarında meme kanserinin erken teşhisi, OK'ların biyolojik etkileri veya her ikisinin bir kombinasyonundan



kaynaklanıyor olabilir. OK kullanıcılarında teşhis edilen meme kanserleri, hiç OK kullanmayanlarda teşhis edilen kanserlerden klinik olarak daha az gelişmiş olma eğilimindedir.

Sadece progestojen preparatlarının kullanıcılarında teşhis edilen meme kanseri riski, muhtemelen KOK ile ilişkili olanlara benzer büyüklüktedir. Bununla birlikte, sadece progestojen preparatları için kanıtlar, çok daha küçük kullanıcı popülasyonlarına dayanmaktadır ve bu nedenle bu bilgi KOK'lar için olduğundan daha az kesindir.

Diğer tümörler

Kombine hormonal kontraseptif kullananlarda, nadiren benign karaciğer tümörleri ve daha nadiren malign karaciğer tümörleri bildirilmiştir. İzole vakalarda, bu tümörler hayatı tehdit eden karın içi kanamalara neden olmuştur. Şiddetli üst karın ağrısı, karaciğer büyümesi veya karın içi kanama bulguları meydana geldiğinde ayırıcı tanıda hepatik bir tümör düşünülmelidir.

Ektopik gebelik

Geleneksel sadece progestojen hapları ile ektopik gebeliklere karşı korunma, sadece progestojen hapların kullanımı sırasında ovülasyonun daha sık oluşması nedeniyle kombine oral kontraseptiflerle olduğu kadar iyi değildir. ZLYNDA, ovülasyonu sürekli olarak inhibe etmesine rağmen, kadının amenore veya karın ağrısı olması durumunda ektopik gebelik ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

Karaciğer fonksiyonu

Sarılık gelişirse ZLYNDA kullanımını bırakın. Steroid hormonları karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda zayıf metabolize olabilir. Karaciğer fonksiyonunun akut veya kronik rahatsızlıkları, karaciğer fonksiyon göstergeleri normale dönene kadar ve ZLYNDA'nın nedenselliği ekarte edilene kadar ZLYNDA'nın kesilmesini gerektirebilir.

Diyabet

Progestojenlerin periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerinde bir etkisi olabilir ama ZLYNDA gibi POP kullanan diyabetik hastalarda terapötik rejimin değiştirilmesi gerektiğine dair bir kanıt yoktur. Ancak diyabetik hastalar ilk kullanım aylarında dikkatle izlenmelidir. Damar tutulumu olan diyabetik hastalara özel dikkat gösterilmelidir.

Diğer durumlar

ZLYNDA kullanımı sırasında kalıcı bir hipertansiyon gelişirse veya kan basıncındaki anlamlı artış antihipertansif tedaviye yeterince yanıt vermezse ZLYNDA'nın kesilmesi düşünülmelidir.



Diğer hormonal kontraseptiflerde olduğu gibi, özellikle kloazma gravidarum öyküsü olan kadınlarda, kloazma zaman zaman ortaya çıkabilir. Kloazmaya eğilimi olan kadınlar, ZLYNDA kullanırken güneşe maruziyetten veya ultraviyole radyasyondan kaçınmalıdır.

Depresif ruh hali ve depresyon, hormonal kontraseptif kullanımının iyi bilinen istenmeyen etkileridir (bkz. Bölüm 4.8). Depresyon ciddi olabilir ve intihara meyilli davranış ve intihar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkan duygudurum değişiklikleri ve depresif belirtiler durumunda kadınların doktorlarına başvurmaları önerilmelidir.

Aşağıdaki koşullar hem hamilelik sırasında hem de seks steroidlerinin kullanımı sırasında bildirilmiştir, ancak progestojenlerin kullanımı ile bir ilişki kurulmamıştır: Sarılık ve/veya kolestazla ilgili kaşıntı, safra taşı oluşumu, porfiri, sistemik lupus eritematoz, hemolitik üremik sendrom, Sydenham koresi, herpes gestasyonis, otoskleroza bağlı işitme kaybı, (hereditör) anjiyoödem.

Her beyaz aktif tablet, 17.50 mg susuz laktoz ve her yeşil plasebo tablet 55.50 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Tıbbi muayene/konsültasyon

ZLYNDA'ya başlatılmadan veya yeniden başlatılmadan önce tam bir tıbbi öykü (aile öyküsü dahil) alınmalı ve gebelik ekarte edilmelidir. Kan basıncı ölçülmeli ve fiziksel muayene kontrendikasyonlar (bkz. Bölüm 4.3) ve uyarılar (bkz. Bölüm 4.4) doğrultusunda gerçekleştirilmelidir. Ayrıca kadın, kullanma talimatını dikkatlice okuması ve verilen tavsiyelere uyması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu değerlendirmelerin içeriği ve sıklığı ilgili kılavuzlar doğrultusunda olmalı ve kadına özgü şekilde uyarlanmalıdır.

Kadınlara, oral kontraseptiflerin HIV enfeksiyonlarına (AIDS) ve cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklara karşı koruma sağlamadığı anlatılmalıdır.

Menstrüel kanama düzenindeki değişiklikler

Menstrüel kanaması düzeninin bozulması, ZLYNDA dahil olmak üzere ovülasyonu inhibe eden hormonal kontraseptiflerin kullanımı sırasında meydana gelebilir (bkz. Bölüm 5.1).

Kanama çok sık ve düzensiz ise, başka bir kontraseptif yöntem düşünülmelidir. Belirtiler devam ederse organik neden ekarte edilmelidir. Tedavi sırasında amenorenin yönetimi, tabletlerin talimatlara uygun olarak alınıp alınmadığına bağlıdır ve bir hamilelik testi gerektirebilir. Hamilelik meydana gelirse tedavi kesilmelidir.



Etkililikte azalma

POP'ların etkililiği, örneğin unutulmuş tabletler (bkz. Bölüm 4.2), gastro-intestinal rahatsızlıklar (bkz. Bölüm 4.2) veya eş zamanlı ilaç kullanımı (bkz. Bölüm 4.5) durumunda azalabilir.

Laboratuvar testleri

Kontraseptif steroidlerin kullanımı; karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyonların biyokimyasal parametreleri; (taşıyıcı) proteinlerin serum seviyeleri, örneğin kortikosteroid bağlayıcı globülin ve lipid/lipoprotein fraksiyonları; karbonhidrat metabolizması parametreleri ve koagülasyon ve fibrinoliz parametreleri dahil belirli laboratuvar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin ZLYNDA üzerindeki etkisi

ZLYNDA ile mikrozomal enzimleri indükleyen diğer tıbbi ürünler arasında etkileşimler meydana gelebilir. Bu, seks hormonlarının klirensinin artması ile sonuçlanabilir ve ani kanama ve/veya kontraseptif yetmezliğine yol açabilir.

Yönetim

Enzim indüksiyonu birkaç günlük tedaviden sonra gözlenebilmektedir. Maksimum enzim indüksiyonu genellikle birkaç hafta içinde görülmektedir. İlaç tedavisi kesildikten sonra enzim indüksiyonu yaklaşık 4 hafta devam edebilir.

Kısa süreli tedavi

Enzim indükleyici ilaçlar ile tedavi alan kadınlar, POP'a ilave olarak geçici bir bariyer yöntem veya başka bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır. Bariyer yöntem, eş zamanlı ilaç tedavisinin boyunca ve kesildikten sonraki 28 gün boyunca kullanılmalıdır.

İlaç tedavisi POP paketindeki aktif tabletlerin bitmesinden sonra devam ederse, plasebo tabletler atılmalıdır ve bir sonraki POP paketinin kullanımına hemen başlatılmalıdır.

Uzun süreli tedavi

Enzim indükleyici etkin maddelerle uzun süreli tedavi alan kadınlarda, güvenilir, hormonal olmayan başka bir kontrasepsiyon yöntemi önerilmektedir.

Aşağıdaki etkileşimler literatürde bildirilmiştir (çoğunlukla kombine kontraseptiflerle fakat bazen de sadece progestojen haplarla).



Kontraseptif hormonların klirensini artıran maddeler (enzim indüksiyonuyla azalan kontraseptif etkililiği) ör.:

Barbitüratlar, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampisin ve HIV ilacı ritonavir, nevirapin ve efavirenz ve muhtemelen felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topiramat ve bitkisel ilaç St. John's Wort (hypericum perforatum) içeren ürünler.

Kontraseptif hormonların temizlenmesi üzerinde değişken etkileri olan maddeler:

Seks hormonları ile birlikte uygulandığında, HIV proteaz inhibitörlerinin (ör. ritonavir, nelfinavir) ve nükleozit olmayan ters transkriptaz inhibitörleri (ör. nevirapin, efavirenz) ve/veya Hepatit C virüsü (HCV) tıbbi ürünleri (ör. boseprevir, telaprevir) ile birçok kombinasyonu, progestinlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir. Bu değişikliklerin net etkisi bazı olgularda klinik açıdan anlamlı olabilir.

Bu nedenle, olası etkileşimleri ve ilgili önerileri tanımlamak için eş zamanlı HIV/HCV ilaçlarının reçete bilgilerine başvurulmalıdır. Herhangi bir şüphe durumunda, proteaz inhibitörü veya nükleozit olmayan ters transkriptaz inhibitör tedavisi kullanan kadınlarda ek bir bariyer kontraseptif yöntem kullanılmalıdır.

Kontraseptif hormonların klirensini azaltan maddeler (enzim inhibitörleri):

Enzim inhibitörleri ile potansiyel etkileşimlerin klinik önemi bilinmemektedir.

Azol antifungalleri (ör. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidler (ör. klaritromisin, eritromisin), diltiazem ve greyfurt suyu gibi güçlü veya orta derecede CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanması, progestojenin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazolün drospirenon içeren iki hormon preparatıyla (3 mg drospirenon + 1.5 mg estradiol ve 3 mg drospirenon + 0,02 mg etinilestradiol) günlük (10 gün) eş zamanlı uygulanmasının değerlendirildiği çoklu doz çalışmasında, drospirenonun AUC (0-24sa) değeri sırasıyla 2.3 kat ve 2.7 kat artmıştı.

ZLYNDA'nın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Hormonal kontraseptifler, diğer bazı etkin maddelerin metabolizmasını etkileyebilir. Bu şekilde, plazma ve doku konsantrasyonları artabilir (örneğin siklosporin) veya azalabilir (örneğin lamotrijin).

Belirteç substrat olarak omeprazol, simvastatin ve midazolam kullanan kadın gönüllülerde yapılan *in vitro* çalışmalara ve *in vivo* etkileşim çalışmalarına dayanarak, drospirenonun diğer aktif maddelerin sitokrom P450 aracılı metabolizması ile klinik olarak anlamlı bir etkileşimi olası değildir.



Farmakodinamik etkileşimler

Yayımlanan veriler, böbrek yetmezliği olmayan hastalarda drospirenon ve ACE inhibitörlerinin veya NSAİİ'lerin birlikte kullanımını takiben serum potasyum üzerinde önemli bir etki göstermemiştir. ZLYNDA'nın aldosteron antagonistleri veya potasyum koruyucu diüretiklerle eş zamanlı kullanımı incelenmemiştir. Bu durumda, serum potasyum ilk tedavi döngüsünde ölçülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ZLYNDA, oral kontraseptiftir ve gebelik önleyici etkisi bulunmaktadır.

Gebelik dönemi

ZLYNDA gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

ZLYNDA tedavisi sırasında gebelik meydana gelirse ZLYNDA'nın alımı durdurulmalıdır.

Epidemiyolojik çalışmalar, ne gebelikten önce drospirenon kullanan kadınlardan doğan çocuklarda doğum kusurları riskinin arttırdığını ne de hamilelik sırasında drospirenonun yanlışlıkla alındığı durumlarda teratojenik bir etki olduğunu göstermemiştir.

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu hayvan verilerine rağmen etkin bileşiğin hormonal etkisine bağlı istenmeyen etkiler göz ardı edilemez.

Laktasyon dönemi

İhmal edilebilir miktarda drospirenon anne sütü ile atılır. Bebekteki günlük drospirenon dozu maternal dozunun %1'inden azdır. Bu nedenle, ZLYNDA'nın terapötik dozlarında anne sütüyle beslenen yenidoğanlarda/bebeklerde hiçbir etki beklenmemektedir. Mevcut verilere göre, ZLYNDA emzirme döneminde kullanılabilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

ZLYNDA, gebeliğin önlenmesinde endikedir.



4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZLYNDA ile araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri konusunda çalışma yapılmamıştır.

Oral hormonal kontraseptif kullananlarda araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Kanama düzenindeki değişiklikler klinik çalışmalarda sıklıkla bildirilen bir advers reaksiyondur (bkz. Bölüm 5.1).

Drospirenon ile 9'dan fazla tedavi döngüsünde yapılan uzun süreli klinik çalışmalarda (2700 kadın) en sık bildirilen advers reaksiyonlar; akne (%3.8), metroraji (%2.9), baş ağrısı (%2.7) ve meme ağrısıdır (%2.2).

Advers reaksiyonların listesi

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfları ve sıklık derecesine göre aşağıda gösterilmektedir. Sıklık düzeyleri klinik araştırma verileri temelinde belirlenmiştir. 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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Vajinal enfeksiyon

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar

Yaygın olmayan: Uterus leiomyomu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah bozukluğu, Hiperkalemi



Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Libido bozukluğu, duygudurum bozuklukları

Yaygın olmayan: Anksiyete semptomları, depresyon, depresif ruh hali

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Göz hastalıkları

Seyrek: Kontakt lens intoleransı

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Sıcak basması, hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Kusma, diyare, konstipasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Akne

Yaygın olmayan: Alopesi, hiperhidroz, döküntü, hipersebore, kaşıntı, dermatit

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Poliüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Memede rahatsızlık, metroraji, vajinal hemoraji, dismenore, menstrüasyon düzensizlikleri

Yaygın olmayan: Amenore, menstrüel bozukluklar, pelvik ağrı, over kisti, vulvovajinal kuruluk, vajinal akıntı

Seyrek: Meme kisti, servikal displazi, galaktore, vulvovajinal kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk, periferik ödem

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı

Yaygın olmayan: Artmış transaminazlar, kan bilirubin seviyesinde artış, kan kreatin fosfokinaz seviyesinde artış, artmış gama-glutamilttransferaz, kan trigliserid seviyelerinde artış

Seyrek: Kiloda azalma



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; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozdan kaynaklanan ciddi zararlı etkiler bildirilmemiştir. Bu durumda ortaya çıkabilecek semptomlar bulantı, kusma ve hafif vajinal kanamadır. Antidotu yoktur ve tedavi semptomatik olmalıdır.

Bununla birlikte, drospirenon antimineralokortikoid özelliklerine sahip bir spironolakton analogudur. Doz aşımı durumunda serum potasyum ve sodyum ile metabolik asidoz bulguları izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanıma yönelik hormonal kontraseptifler, progestojenler
ATC kodu: G03AC10

Etki mekanizması

ZLYNDA spironolaktondan türetilen progestojen drospirenon içeren sadece progestojen hapıdır.

Terapötik dozda, drospirenon ayrıca antiandrojenik ve hafif antimineralokortikoid özelliklere sahiptir. Östrojenik, glukokortikoid ve antiglukokortikoid aktivitesi yoktur. Bu, drospirenona, doğal hormon progesterona çok benzeyen bir farmakolojik profil verir.

3 mg drospirenon ve 0.02 mg etinilestradiol içeren kombine hormonal kontraseptifler için hafif antimineralokortikoid özelliklerinin hafif bir antimineralokortikoid etkisi ile sonuçlandığına dair klinik çalışma bulguları vardır.

Farmakodinamik etkiler

ZLYNDA'nın kontraseptif etkisi öncelikle ovülasyonun inhibisyonu ile elde edilir. Drospirenon, luteinize edici hormonun (LH) supresyonu ile foliküler stimülasyonu ve ovülasyonu inhibe eden güçlü bir anti-gonadotropik aktivite sergiler. Ek olarak drospirenon, serviks üzerinde servikal mukusun viskozitesini artıran bir etkiye sahiptir. Drospirenonun endometriyumu inceltici progestasyonel etkisi vardır.



Klinik etkililik ve güvenlik

ZLYNDA'nın (24 gün boyunca günlük olarak uygulanan 4 mg mikronize olmayan drospirenon) ovaryan aktivite [foliküler büyüme, endojen estradiol ve progesteron serum konsantrasyonları (Hoogland skoru)] ile ölçümlenen ovülasyon inhibisyon potansiyeli iki tedavi döngüsünde 28 gün boyunca günlük olarak uygulanan 0.075 mg desogestrel ile randomize, açık etiketli bir Faz II çalışmasında 60 sağlıklı genç kadında karşılaştırılmıştır. 1. döngüde, tedavilerin hiçbirinde ovülasyon gözlemlenmemiştir; ancak 2. döngüde ZLYNDA için bir ovülasyon ve 0.075 mg desogestrel grubu için bir ovülasyon gözlemlenmiştir.

130 kadında yapılan bir Faz II çalışmasında, ZLYNDA 3, 6, 11 ve 22. günlerde her biri 24 saatlik dört sabit planlanmış gecikmeli alıma rağmen ovülasyon inhibisyonu sağlamıştır.

İki çok merkezli Faz III Avrupa klinik çalışmada, 0.075 mg desogestrele karşı bir tek kollu çalışma ve bir kontrollü çalışma, 1596 kadın 9 ila 13 ardışık döngü boyunca ZLYNDA ile, 341 kadın ise 9 ay boyunca desogestrel ile tedavi edilmiştir. Bu iki çalışmanın toplanmış analizinde aşağıdaki Pearl İndeksleri hesaplanmıştır:

Pearl İndeksi (18-45 yaş), kullanıcı + yöntem hatası: 0.73 (üst sınır %95 güven aralığı 1.43)

Pearl İndeksi (18-35 yaş), kullanıcı + yöntem hatası: 0.93 (üst sınır %95 güven aralığı 1.84)

ABD'de 39 merkezde gerçekleştirilen tek kollu çok merkezli Faz III klinik çalışmada, etkililik popülasyonu, 5547 değerlendirilebilir döngüsü olan 35 yaş ve üzerindeki 953 kadından oluşmuştur. Bu döngüler sırasında, 17 (%1.8) gebelik bildirilmiştir (çalışma merkezinde idrar ve serum gebelik testleri ile onaylanmasından bağımsız olarak), bu da 4.0 (2,3, 6,4) Pearl İndeksi'ne (%95 GA) karşılık gelmektedir

Kanama paterni

ZLYNDA kullanımı sırasında kanama paterni, sürekli kullanılan 0.075 mg desogestrele karşı 9 aylık karşılaştırmalı, çift kör bir çalışmada değerlendirilmiştir.

Çekilme kanaması (4 hormonsuz ZLYNDA günü sırasında başlayan ardışık 8 güne kadar süren kanama olarak tanımlanır) en yoğun olarak (%40'ından daha azında görülen) ilk döngüler sırasında görülürken zaman içerisinde azalmıştır. 9 aylık kullanımın ardından, kullanıcıların %20'sinden azında çekilme kanaması kaydedilmiştir.

Desogestrel grubuna karşı ZLYNDA grubunda 2-4. döngüler sırasında ortalama kanama/lekelenme gün sayısı sırasıyla 16.9 ± 16.9 'a karşı 13.1 ± 13.0 idi. 7-9. döngüler sırasında ortalama kanama/lekelenme gün sayısı, sırasıyla 10.8 ± 13.3 'e karşı 9.7 ± 10.4 idi.



Aynı çalışmada, 2-4. döngüler sırasında herhangi bir kanama/lekelenme yaşamayan (amenore) gönüllülerin oranı ZLYNDA için %20.1 ve desogestrel için %13.5 idi. 7-9. döngülerde amenoreli gönüllülerin oranı ZLYNDA için %26.7'ye ve desogestrel grubunda %32.1'e yükselmiştir.

ZLYNDA ve desogestrel için kanaması uzayan (10 ardışık günden fazla) gönüllü sayısı, 2-4. döngülerde sırasıyla %18.1 ve %26.1 ve 7-9. döngülerde sırasıyla %9.1 ve %16.7'ydi.

Kanamayla ilişkili advers olay nedeniyle çalışmadan ayrılan gönüllülerin oranı, ZLYNDA grubunda %3.3 ve desogestrel grubunda %6.6 idi.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa'da ZLYNDA'nın tolerans, güvenlik ve kabul edilebilirliğini değerlendirmek için faz III bir çalışma yapılmıştır. Toplam 13 döngü olmak üzere 6 döngülük çekirdek kısım ile 7 ek döngü (uzatma fazı) boyunca takip edilen 103 adolesanda ZLYNDA iyi tolere edilmiş ve gönüllüler tarafından kabul edilmiştir.

ZLYNDA ile kanama paterni değerlendirilmiştir ve veriler, genellikle erişkinlerde Faz 3 çalışmalarından elde edilenlerle tutarlı bulunmuştur. ZLYNDA kullanımında zamanla kanama veya lekelenme yaşayan gönüllülerin yüzdesinde bir azalma görülmüştür

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral olarak uygulanan drospirenon hızlı ve neredeyse tamamen emilime uğramaktadır. Plazmada ZLYNDA'nın tek alımdan yaklaşık 3-4 saat sonra yaklaşık 28 ng/ml'lik maksimum konsantrasyonlarına ulaşılmaktadır. İlacın yemekle birlikte alınmasının drospirenonun absorpsiyon derecesine etkisi yoktur.

Tek ve tekrarlı dozdan sonra ZLYNDA'nın farmakokinetikleri, etinil estradiol ile kombinasyon halinde 3 mg mikronize drospirenon içeren piyasadaki ürüne kıyasla incelenmiştir. Çoklu doz uygulamasından sonra ZLYNDA'nın bağıl biyoyararlanımı $EAA_{t,ss}$ için %76.51'di. Rac (EAA) ile ifade edilen akümüasyon oranı 1.9256 iken kombine ürün için 2.7684'tü. Bu bulgular, drospirenona toplam maruziyetin 28 günlük bir döngüde pazardaki kombine ürüne kıyasla ZLYNDA için daha düşük olduğunu göstermektedir.

Dağılım:

Drospirenon, serum albüminine %95 ila %97 oranında bağlanır ve seks hormonu bağlayıcı globüline (SHBG) veya kortikosteroid bağlayıcı globüline (CBG) bağlanmaz. Drospirenonun ortalama görünür dağılım hacmi yaklaşık 4 l/kg'dır.



Biyotransformasyon:

Drospirenon, oral uygulamadan sonra yoğun şekilde metabolize edilir. Plazmada farmakolojik olarak aktif olmayan iki ana metabolit, lakton halkanın açılmasıyla oluşturulan drospirenon asit formu ve 4,5-dihidro-drospirenon-3-sülfattır; her ikisi de P450 sistemi dahil olmadan oluşur. Drospirenon ayrıca CYP3A4 tarafından katalize edilen oksidatif metabolizmaya da tabidir.

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

Eliminasyon:

Oral uygulamadan sonra, plazma drospirenon seviyeleri, 32 saatlik bir terminal yarılanma ömrü ile düşer.

Drospirenonun serumdan metabolik klirens oranı 1.5 ± 0.2 ml/dak/kg'dır. Drospirenon değişmemiş formda sadece eser miktarda atılır. Drospirenonun metabolitleri feçes ve idrarla yaklaşık 1.2 ila 1.4'lük bir atılım oranında atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Oral drospirenonun farmakokinetikleri, 1-10 mg arasında değişen tek dozların ardından dozla doğru orantılıdır.

Kararlı durum koşulları

Bir tedavi döngüsü boyunca, drospirenonun serumda yaklaşık 40 ng/ml'lik maksimum kararlı durum konsantrasyonlarına yaklaşık 7 günlük tedaviden sonra ulaşılır. Plazma drospirenon seviyeleri, terminal yarılanma ömrü ve doz aralığı oranı sonucunda yaklaşık 2 kat oranında birikir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliğinin etkisi

Böbrek yetmezliğinin ZLYNDA'nın farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, hafif böbrek yetmezliği olan ve drospirenon içeren bir KOK ile tedavi edilen kadınlarda kararlı durum serum drospirenon düzeyleri (kreatinin klirensi CLcr, 50-80 ml/dk), normal böbrek fonksiyonu olan kadınlarınkiyle karşılaştırılabilir bulunmuştur. Serum drospirenon düzeyleri, orta derecede böbrek yetmezliği olan kadınlarda (CLcr, 30-50 ml/dk), normal böbrek fonksiyonu olan kadınlara kıyasla ortalama %37 daha yüksekti. Drospirenon tedavisi hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan kadınlar tarafından iyi tolere edilmiştir. Drospirenon tedavisi serum potasyum konsantrasyonu üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir.



Karaciğer yetmezliğinin etkisi

Hepatik hastalığın ZLYNDA'nın farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda steroid hormonlar zayıf metabolize edilebilir.

Drospirenon içeren bir KOK alan kadınlarda yapılan tek doz çalışmasında, oral klirens (CL/F) orta düzey karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde normal karaciğer fonksiyonu olanlara kıyasla yaklaşık %50 azalmıştır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde drospirenon klirensinde gözlenen düşüş, serum potasyum konsantrasyonları açısından belirgin bir farklılığa neden olmamıştır. Diyabet varlığında ve eş zamanlı spironolakton tedavisinde bile (hastayı hiperkalemiye yatkın hale getirebilecek iki faktör) serum potasyum konsantrasyonlarında normal aralığın üst sınırının üstünde bir artış gözlenmemiştir. Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B) olan hastalarda drospirenona iyi tolere edildiği sonucuna varılabilir.

Etnik gruplar

Japon ve Beyaz ırk kadınları arasında drospirenonun farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Laboratuvar hayvanlarında, drospirenonun etkileri, bilinen farmakolojik etki ile ilişkili olanlar ile sınırlı kalmıştır. Özellikle, üreme toksisitesi çalışmaları, türlere özgü olarak, hayvanlarda embriyotoksik ve fetotoksik etkileri ortaya çıkarmıştır. Drospirenon kullananların dozlarını aşan maruziyetlerde, sıçan fetüslerinde seksüel farklılaşma üzerinde etkiler gözlenmiş ancak maymunlarda görülmemiştir.

Çevresel risk değerlendirme çalışmaları, balıklardaki üreme etkileri 0,087 µg/L'de (LOEC) belirgin olduğu için drospirenonun su ortamı için risk teşkil edebileceğini göstermiştir. (Bkz. Bölüm 6.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Beyaz renkli aktif film kaplı tabletler:

Mikrokristalin selüloz
Laktoz (susuz)
Susuz kolloidal silika (E551)
Magnezyum stearat (E470b)
Polivinil alkol
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen Glikol (Makrogol)
Talk (E553b)



Yeşil renkli plasebo film kaplı tabletler:

Laktoz Monohidrat

Mısır nişastası

Povidon

Susuz kolloidal silika (E551)

Magnezyum stearat (E470b)

Hipromelloz (E464)

Triasetin

Polisorbat 80 (E433)

Titanyum dioksit (E171)

İndigo karmin alüminyum lake (E132)

Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Herhangi bir geçimsizlik bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC-PVDC / Alüminyum blisterde 28 adet ve 84 adet (3 x 28) film kaplı tablet (her blister 24 beyaz renkli aktif film kaplı tablet ve 4 yeşil renkli plasebo film kaplı tablet içerir).

Karton kutuya ek olarak, blisterin sığabileceği büyüklükte karton zarf malzeme de eklenmiştir.

6.6. Beşerî tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu tıbbi ürün çevre için risk oluşturabilir (Bkz. Bölüm 5.3).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Exeltis İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Kültür Mah. Nispetiye Cad. No:56 Akmerkez B Blok

Kat:6 D:574 Etiler, Beşiktaş/İstanbul TÜRKİYE

8. RUHSAT NUMARASI

2023/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17/02/2023

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-

