KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LOETTE film tablet [0.1 mg levonorgestrel ve 0.02 mg etinilestradiol]

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:
Her bir tablet 0.1 mg levonorgestrel ve 0.02 mg etinilestradiol içerir.

Yardımcı madde(ler):
Laktoz monohidrat 39.8 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Yuvarlak, pembe, her iki yüzü dışbükey, bir yüzünde "W" ve diğer yüzünde "912" baskısı bulunan film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LOETTE kadınlarda gebeliğin önlenmesi için kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Kontraseptif etkinliğin korunması için reçetede belirtilen zaman çizelgesine uygun olarak her bir menstrüel siklusta birbirini takip eden 21 gün boyunca düzenli şekilde günlük olarak kullanılmalıdır. 21 günlük süre sonunda ilaç kullanımına 7 gün ara verilmelidir (3 hafta alınır, 1 hafta alınmaz).

Uygulama şekli
Tabletler, blisterde belirtilen sırayla her gün, hemen hemen aynı saatlerde, gerekiyorsa bir miktar sıvıyla birlikte alınmalıdır. Kontrasepsiyon etkinliğini maksimum düzeyde tutmak için önerilen programa kesin olarak uyulması ve ilacın 24 saati aşmayan aralıklarla ve her gün aynı zamanda alınması tavsiye edilmektedir. Sonraki blistere, tablet kullanılmayan, kesilme kanamasının oluştuğu 7 günlük bir aradan sonra başlanmalıdır. Kesilme kanaması genellikle son tabletin alınmasını izleyen 2-3 gün içinde başlar ve bir sonraki blistere geçildiğinde kesilmemiş olabilir.

Başlangıç
Önceden hormonal kontraseptif kullanılmadıysa [son ay]
Tablet kullanımına, menstrüel siklusun 1. gününde (yani menstrüel kanamanın ilk günü) başlanmalıdır. Kullanıma 2-7. günlerde de başlanabilir ancak tablet kullanımının ilk 7 gününe ek olarak, ilk siklus boyunca yardımcı bir doğum kontrol yöntemi [kondom ve spermisit gibi] önerilmektedir.

Başka bir kombine oral kontraseptifi (KOK) değiştirirken
Kadınlar LOETTE kullanımına, tercihen önceki KOK'in son aktif tabletini aldıktan sonraki gün ancak en geç, tablet kullanılmayan süreyi veya önceki KOK'in ilaçsız devresini ya da inaktif tabletlerin bitişini izleyen gün başlamalıdır.

Sadece progestin içeren bir yöntemi (sadece progestin içeren hap, enjeksiyon, implant) değiştirirken
Kadınlar sadece progestin içeren hapları herhangi bir gün bırakıp, sonraki gün LOETTE kullanmaya başlayabilir. LOETTE kullanımına, implantın çıkartılmasından sonraki gün başlanmalıdır veya enjektabl kullanılıyorsa, planlanan bir sonraki enjeksiyon tarihinden sonraki gün başlanması gerekir. Bu koşulların tümünde, tablet kullanımının ilk 7 günü boyunca ek olarak yardımcı bir yöntem kullanılması önerilmelidir.

Birinci trimester gebeliğin sonlandırılmasından sonra
Kadınlar, kullanıma derhal başlamalıdır. Bu sırada ek kontraseptif önlemler alınması gerekmemektedir.

Doğumdan veya ikinci trimester gebeliğin sonlandırılmasından sonra
Hemen doğumdan sonraki dönem yüksek tromboemboli riskiyle ilişkili olduğundan, oral kontraseptif kullanımına, doğumdan veya ikinci trimester gebeliğin sonlandırılmasından en az 28 gün sonra başlanmalıdır. Tablet kullanımının ilk 7 günü boyunca ek olarak yardımcı bir yöntem kullanılması önerilmelidir. Bununla birlikte, cinsel ilişki gerçekleşmişse, KOK kullanmaya başlamadan önce gebelik dışlanmalı veya ilk menstrüasyon beklenmelidir.

Bir ya da birden fazla dozun atlanması durumunda:
Tabletlerin unutulması durumunda, özellikle de unutulan tabletlerin, tablet kullanılmayan dönemi uzatması durumunda kontraseptif güvenilirliği azalabilir. Tabletler siklusun ilk haftasında unutulursa ve tabletler unutulmadan önceki hafta cinsel ilişki gerçekleştiyse, gebelik olasılığı dikkate alınmalıdır.

- Kullanıcı, tablet almayı 12 saatten kısa bir süre geciktirdiğinde, bunu hatırlar hatırlamaz tableti almalıdır ve sonraki tabletleri normal zamanlarında kullanmalıdır.

- Kullanıcı, tablet almayı 12 saatten uzun bir süre geciktirdiğinde, kontraseptif koruma azalabilir.

    - Kullanıcı, bir günde iki tablet alması anlamına gelse de, hatırlar hatırlamaz son unutulan tableti almalıdır. Daha sonra, tabletleri normal zamanında almaya devam etmelidir. Buna ek olarak, sonraki 7 gün boyunca kondom gibi yardımcı bir yöntem kullanmalıdır.

    - Mevcut blisterdeki son tablet bu 7 gün içinde tükeniyorsa, mevcut blister biter bitmez sonraki blisteri kullanmaya başlamalıdır; blisterler arasında ara verilmemelidir. Böylece, tablet kullanımında verilen aranın kaçış ovülasyonu riskini arttırabilecek şekilde uzaması önlenir. Kullanıcının, ikinci blister sonuna kadar kesilme kanaması yaşama olasılığı düşüktür ancak tablet kullanılan günlerde lekelenme veya ani kanama gerçekleşebilir.

    - İkinci blisterin sonunda kesilme kanaması olmadıysa, sonraki blisterden tablet kullanmaya başlamadan önce gebelik olasılığı dışlanmalıdır.

Gastrointestinal rahatsızlık durumunda
Tableti aldıktan sonra dört saat içinde kusma veya şiddetli ishal gibi sindirim sistemi bozukluklarının başlaması, KOK hormon absorpsiyonunu azaltarak yöntemin geçici şekilde etki göstermemesine yol açabilir ve bu tip olaylarda, 12 saatten kısa bir süreyle tablet alınmasının unutulduğu durumlardaki gibi davranılmalıdır. Ekstra tablet, yedek bir blisterden alınmalıdır. Bu epizotlar birkaç gün boyunca tekrarlarsa, sonraki blistere başlayana kadar hormonal olmayan yardımcı bir konstrasepsiyon yöntemi (kondom, spermisit vb.) kullanılmalıdır.

Periyot nasıl geciktirilir?
Periyodu geciktirmek için kadınlar tablet kullanılmayan dönem olmaksızın, diğer LOETTE blisterine devam etmelidir. Bu uzatma dönemine, ikinci blister sonuna kadar istendiği sürece devam edilebilir. Uzatma döneminde ani kanama veya lekelenme olabilir.

Normal 7 günlük tablet kullanılmayan dönemden sonra düzenli LOETTE kullanımına devam edilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Oral kontraseptifler karaciğer fonksiyon yetmezliği olan kadınlarda kontrendikedir. Böbrek yetmezliği olan kadınlarda güvenlilik ve etkililik incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda endikasyonu yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
50 yaşın üzerindeki kadınlar (menapozdan sonra) oral kontraseptifleri kullanmamalıdırlar.

4.3 Kontrendikasyonlar

Oral kontraseptifler, aşağıdaki durumların görüldüğü kadınlarda kullanılmamalıdır:

- Tromboflebit veya tromboembolik (arteriyel veya venöz) bozukluklar veya trombojenik valvülopatiler ve trombojenik ritim bozuklukları (mevcut veya geçmiş) gibi yüksek tromboembolik riskle ilişkili diğer hastalıklar
- Venöz veya arteriyel tromboza kalıtsal veya edinilmiş yatkınlık, miyokard infarktüsü, anjina pektoris
- Serebrovasküler hastalık veya koroner arter hastalığı
- Bilinen veya şüphelenilen meme karsinomu
- Endometriyum karsinomu veya diğer bilinen ya da şüphelenilen östrojene bağımlı neoplaziler
- Tanı konulmamış anormal vajinal kanama
- Karaciğer adenomları veya karsinomları ya da karaciğer fonksiyonunun bozuk olduğu akut veya kronik karaciğer hastalığı
- Kontrol altına alınamayan hipertansiyon
- Vasküler anormalliklerle ilişkili diabetes mellitus
- Fokal nörolojik semptomlarla birlikte migren öyküsü
- Bilinen veya şüphelenilen gebelik
- Etkin maddelere veya LOETTE içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık

- Pankreatit veya ağır hipertrigliseridemi ile bağlantılı pankreatit öyküsü

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar
Sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımından kaynaklanan ciddi kardiyovasküler yan etkilerin riskini arttırır. Bu risk, yaşla ve sigara kullanma yoğunluğuyla birlikte artar ve 35 yaşın üzerindeki kadınlarda belirgindir. Oral kontraseptif kullanan tüm kadınlara ısrarla sigara içmemeleri önerilmelidir. Dolaşım bozuklukları ile ilgili advers etkilerin ortaya çıkma riski özellikle 35 yaş üzeri ve sigara içen kadınlarda yüksektir. 35 yaşın üzerindeki, sigara kullanan kadınlar için diğer kontrasepsiyon yöntemleri dikkate alınmalıdır.

KOK'lerin kullanımı miyokard enfarktüsü, tromboemboli, inme, karaciğer neoplazisi ve hipertansiyon gibi birçok ciddi hastalık açısından yüksek risk ile ilişkilidir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite ve özellikle vasküler tutulumun olduğu diyabet gibi diğer altta yatan risk faktörlerinin varlığında morbidite ve mortalite riski anlamlı şekilde artar.

Tromboembolik bozukluklar ve diğer vasküler sorunlar
Oral kontrasepsiyon, trombotik ve tromboembolik olaylar veya kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörleri bulunan kadınlarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Venöz veya arteriyel hastalık açısından aşağıdaki risk faktörlerinden herhangi birinin varlığı, kabul edilemez bir risk düzeyi oluşturabilir.

Miyokard enfarktüsü
Oral kontraseptif kullanımı, miyokard enfarktüsü açısından yüksek bir riskten sorumlu bulunmuştur. Bu risk, başlıca sigara kullananlarda veya hipertansiyon, hiperkolesterolemi, morbid obezite ve diyabet gibi koroner-arter hastalık açısından diğer altta yatan risk faktörleri bulunan kadınlarda geçerlidir.

Sigara kullanımının miyokard enfarktüsü vakalarının büyük bir bölümünden sorumlu olmasıyla birlikte, oral kontraseptif kullanımıyla birlikte sigara kullanımının, otuzlu yaşların ortalarında veya daha yaşlı kadınlarda miyokard enfarktüsü insidansının anlamlı bir şekilde artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Dolaşım hastalıklarıyla ilişkili mortalite oranlarının, oral kontraseptif kullanan kadınlar arasında 35 yaş üzerindeki sigara içenlerde ve 40 yaşın üzerindeki sigara içmeyenlerde anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir.

Oral kontraseptifler, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri olan kadınlarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda, KOK kullanan kişilerde arteriyel tromboembolik komplikasyonların riski artar:
- İlerleyen yaş
- Sigara kullanımı
- Dislipoproteinemi
- Hipertansiyon
- Valvüler kalp hastalığı
- Atriyal fibrilasyon
- Obezite (beden kütle indeksi 30 kg/m^2'den yüksek)

Venöz tromboz ve tromboemboli
Herhangi bir KOK kullanımı, KOK kullanılmamasına kıyasla yüksek VTE riski taşır. Risk artışı, bir kadının ilk kez kombine oral kontraseptif kullandığı birinci yılda en yüksektir. Bu risk, gebelik ile ilişkili VTE riskinden (60 vaka/100.000 kadın-yılı kullanımı) daha düşüktür. VTE, vakaların %1-2'sinde ölümcüldür.

30 μg etinilestradiol ile birlikte levonorgesterol içeren kombine oral kontraseptifler için VTE'nin genel mutlak riski (insidansı) yılda 20 vaka/100.000 kadın' dır.

Oral kontraseptiflerin kullanımıyla, postoperatif tromboembolik komplikasyonların relatif riskinde iki ila dört kat artış bildirilmiştir. Predispozan faktörlerin bulunduğu kadınlarda venöz trombozun relatif riski, bu tip tıbbi hastalıkların bulunmadığı kadınlardaki riskin iki katıdır.

KOK kullananlarda venöz tromboembolik komplikasyonların riski aşağıdaki durumlarda artar:

- İlerleyen yaş
- Pozitif aile öyküsü (erken yaşta bir kardeşte veya ebeveynde venöz tromboemboli olması)
- Uzun süre hareketsizlik, majör ameliyat, bacaklarda yapılan herhangi bir ameliyat veya majör travma. Bu durumlarda, ilacın sonlandırılması (elektif cerrahi durumunda, en azından dört hafta önceden) ve tam olarak tekrar hareketli hale gelinmesinden iki hafta sonrasına kadar ilaca devam edilmemesi önerilir. İlaç önceden sonlandırılmadıysa, antitrombotik tedavi düşünülmelidir.
- Obezite (beden kütle indeksi 30 kg/m^2'den yüksek)

Bir veya birden çok risk faktörünün varlığı, risk tipine ve şiddetine bağlı olarak, venöz ve arteriyel hastalık için kabul edilemez bir risk düzeyi oluşturabilir.

Varisli damarların ve süperfiziyel tromboflebitin venöz tromboz başlangıcı veya progresyonu üzerindeki olası rolü konusunda görüş birliği bulunmamaktadır.

Serebrovasküler hastalık
Oral kontraseptiflerin, serebrovasküler olaylar (geçici iskemik ataklar, trombotik ve hemorajik inmeler) ile ilgili riskleri hem göreceli hem de doğrudan arttırdığı gösterilmiştir ancak genel olarak bu risk, yaşlı (>35), hipertansif sigara içen kadınlarda en yüksektir. Hipertansiyonun, sigara kullanan ve kullanmayanlarda her iki inme tipi açısından bir risk faktörü olduğu belirlenirken, sigara kullanımının hemorajik inme riskini arttırdığı görülmektedir.

Migreni (özellikle auralı migren) olan KOK kullanıcıları, inme açısından yüksek risk altında olabilir.

Üreme organlarının karsinomu
Bazı çalışmalar, oral kontraseptif kullanımının bazı kadın popülasyonlarında servikal intraepitelyal neoplazi veya invaziv serviks kanseri riskinde artışla ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Bununla birlikte, bu bulguların ne ölçüde cinsel davranış ve diğer faktörlere bağlı olabileceği konusunda tartışmalar devam etmektedir.

KOK kullanan kadınlarda yapılan 54 çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde meme kanseri relatif riskinde hafif bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu risk, KOK tedavisi

bırakıldıktan sonraki 10 yılda kademeli olarak azalmaktadır. 40 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri nadir olduğundan, güncel olarak ve yakın zamanda KOK kullananlarda meme kanseri tanısındaki artış, meme kanserine ilişkin yaşam boyu risk açısından düşüktür. Ancak, bu çalışmalarda nedensellik ilişkisi kanıtlanamamıştır. KOK kullanan kadınlarda daha erken ve daha sık meme kontrolleri yapılıyor olması veya ilaçların biyolojik etkisi, bu artmış riske yol açabilir. KOK kullananlarda tanı konulan meme kanserleri, hiç kullanmayanlarda tanı konulan kanserlere göre klinik olarak daha az ilerlemiş olma eğilimi göstermektedir.

Karaciğer neoplazisi/karaciğer hastalığı
Benign karaciğer adenomları, oral kontraseptif kullanımıyla ilişkilidir ancak bu benign tümörlerin insidansı nadirdir. Nadir, benign, karaciğer adenomlarının ruptürü, intra-abdominal kanama yoluyla ölüme neden olabilir.

Çalışmalar, uzun süre oral kontraseptif kullananlarda hepatoselüler karsinom gelişme riskinin arttığını göstermiştir ancak bu kanserler oldukça nadirdir.

KOK ile ilişkili kolestaz öyküsü olan kadınlarda veya gebelik sırasında kolestaz olan kadınlarda, KOK kullanımıyla bu hastalığın oluşma olasılığı daha yüksektir. Bu hastalar KOK alıyorsa, dikkatli şekilde izlenmelidirler ve bu hastalığın tekrarlaması durumunda KOK kullanımı sonlandırılmalıdır.

Oküler lezyonlar
Oral kontraseptiflerin kullanımıyla retinal tromboz vakaları bildirilmiştir. Nedeni açıklanamayan kısmi veya tam görme kaybı, proptoz veya diplopi, papilloödem veya retinal vasküler lezyonlar olması durumunda oral kontraseptifler sonlandırılmalıdır.

Safra kesesi hastalığı
Bazı çalışmalarda, oral kontraseptif ve östrojen kullananlarda safra kesesi hastalığı için yüksek relatif risk bildirilmiştir.

Karbonhidrat ve lipid metabolizması etkileri
Oral kontraseptif kullananlarda glukoz intoleransı bildirilmiştir. Bazı progestinlerin insülin sekresyonunu arttırdığı ve insülin direnci oluşturduğu bilinmektedir; östrojenler (>75 µg) ise hiperinsülinizm durumu oluşturabilir. Bozulmuş glukoz toleransı veya diabetes mellitus olan kadınlar, oral kontraseptif kullanımı sırasında dikkatli şekilde gözlenmelidir.

Glukoz toleransındaki değişimler nedeniyle, insülinin veya diğer antidiyabetik ajanların gerekli dozu değiştirilebilir.

Kadınların küçük bir bölümünde, ilaç kullanımı sırasında sürekli hipertrigliseridemi görülebilir. Birçok progestasyonal ajanla, serumdaki yüksek yoğunluklu lipoproteinlerde (HDL) azalma bildirilmiştir.

Hipertansiyon
Oral kontraseptif alan kadınlarda kan basıncında artış bildirilmiştir ve bu artış, daha yaşlı ve sürekli kullananlarda daha olasıdır. Yapılan çeşitli klinik randomize çalışmalardan elde edilen veriler, progestinlerin miktarındaki artışla birlikte hipertansiyon insidansının arttığını göstermiştir.

Hipertansiyon, hipertansiyonla ilişkili hastalık veya böbrek hastalığı öyküsü olan kadınların başka bir kontrasepsiyon yöntemini kullanmaları desteklenmelidir. Hipertansiyon olan

kadınlar oral kontraseptif kullanmayı seçerse, bu kadınlar yakından izlenmelidir ve kan basıncında anlamlı yükselmeler oluşursa oral kontraseptif kullanımı sonlandırılmalıdır.

Baş ağrısı
Migrenin başlaması veya alevlenmesi ya da tekrarlı, sürekli veya şiddetli baş ağrısı gelişmesi durumunda oral kontraseptif kullanımı sonlandırılmalı ve sebebi araştırılmalıdır.

Kanama düzensizlikleri
Özellikle kullanımın ilk üç ayında, oral kontraseptif alan hastalarda bazen ani kanama ve lekelenme meydana gelir. Progestin tipi ve dozu önemli olabilir. Hormonal olmayan nedenler dikkate alınmalıdır ve herhangi bir anormal vajinal kanamada olduğu gibi, ani kanama durumunda malignitenin veya gebeliğin dışlanması için uygun tanısal girişimler yapılmalıdır. Patoloji dışlandıysa, oral kontraseptifin sürekli kullanılması veya başka bir formülasyona geçilmesi bu sorunu çözebilir. Bazı kadınlarda tablet kullanılmayan dönem sırasında kesilme kanaması olmayabilir. KOK talimatlara uygun şekilde alındıysa, kadının gebe olması olası değildir. Bununla birlikte, gerçekleşmeyen ilk kesilme kanamasından önce KOK talimatlara uygun şekilde alınmadıysa veya iki ardışık kesilme kanaması gerçekleşmediyse, gebelik olasılığı araştırılmalıdır.

Kullanım önlemleri

Fizik muayene ve takip
KOK kullanımına başlamadan önce tam bireysel ve ailesel tıbbi öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır ve bunlar, KOK'lerin kullanımı boyunca periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Fizik muayenede özellikle kan basıncı, meme, karın ve serviks sitolojisi dahil pelvik organlar incelenmeli ve ilgili laboratuar testleri yapılmalıdır. Tanı konulmamış, sürekli veya tekrarlayan anormal vajinal kanama durumunda malignitenin dışlanması için uygun tanısal girişimler yapılmalıdır. Meme kanserine ilişkin güçlü bir aile öyküsü olan veya meme nodülleri bulunan kadınlar özel olarak izlenmelidir. Hastalara, bu ürünün HIV enfeksiyonuna (AIDS) ve cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklara karşı koruma sağlamadığı açıklanmalıdır.

Lipid bozuklukları
Hipertrigliseridemi olan veya aile öyküsü bulunan kadınlar, KOK kullanımı sırasında pankreatit açısından yüksek risk altında olabilir. Bazı kadınlarda oral kontraseptiflerin kullanımı sırasında advers lipid değişimleri oluşabilir (bkz. Bölüm 4.8). Dislipidemileri kontrol altına alınamayan hastalarda hormonal olmayan kontrasepsiyon düşünülmelidir..

Karaciğer fonksiyonu
Akut veya kronik karaciğer disfonksiyonu, karaciğer fonksiyonu normale dönene kadar KOK kullanımının sonlandırılmasını gerektirebilir. Karaciğer fonksiyonu bozulmuş hastalarda steroid hormonları yetersiz şekilde metabolize edilebilir.

Duygusal bozukluklar
Oral kontraseptif kullanırken belirgin şekilde depresif hale gelen hastalar ilacı bırakmalıdır ve bu semptomun ilaçla ilişkili olup olmadığını belirlemek için alternatif bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdır. Depresyon öyküsü olan kadınlar dikkatli şekilde gözlenmelidir ve depresyonun ciddi bir düzeyde tekrar görülmesi durumunda ilacı bırakmalıdır.

Folat düzeyleri
Serum folat düzeyleri oral kontraseptif tedavisiyle azalabilir. Oral kontraseptiflerin sonlandırılmasından kısa süre sonra kadının gebe kalması halinde bu durum klinik önem kazanabilir.

Sarı kantaron
KOK'ler ve sarı kantaronun eş zamanlı kullanılması durumunda, hormonal olmayan yardımcı bir doğum kontrol yöntemi kullanılması önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Diğer
İshal ve/veya kusma, hormon absorpsiyonunu azaltabilir ve bu durum düşük bir serum konsantrasyonuna yol açar (bkz. Bölüm 4.5).

Aşağıdaki durumların hem gebelik, hem de KOK kullanımıyla meydana geldiği veya kötüleştiği bildirilmiştir ancak KOK kullanımıyla ilişkili olduğuna dair kanıtlar kesin değildir: kolestazla ilişkili sarılık ve/veya prurit, porfiri, sistemik lupus eritematozus, hemolitik üremik sendrom, Sydenham koresi, herpes gestationis, otoskleroz ilişkili işitme kaybı.

Galaktoz intoleransı, lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu şeklinde nadir kalıtsal sorunları olan hastalar LOETTE kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etinil estradiol (EE) ve diğer maddeler arasındaki etkileşimler serum EE konsantrasyonlarında azalmaya veya artışa neden olabilir.

Düşük EE serum konsantrasyonları, ani kanama ve menstrüel düzensizlik insidansında artışa yol açabilir ve KOK etkinliğini azaltabilir.

EE içeren ürünlerin ve EE serum konsantrasyonlarında azalmaya yol açan maddelerin eş zamanlı kullanımı sırasında, LOETTE'nin düzenli olarak alınmasına ilaveten hormonal olmayan bir yardımcı doğum kontrol yönteminin (kondom ve spermisit gibi) kullanılması önerilir. Bu tip maddelerin uzun süre kullanılması durumunda, KOK'lar birincil kontraseptif olarak düşünülmemelidir.

Serum EE konsantrasyonlarını azaltabilen maddelere örnekler:
- Ritonavir
- Gastrointestinal geçiş zamanını ve bu nedenle EE absorpsiyonunu azaltan herhangi bir madde
- Karbamazepin, oksikarbamazepin, rifampisin, rifabutin, barbitüratlar, primidon, fenilbütazon, fenitoin, griseofulvin, topiramat ve modafinil gibi karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen maddeler
- Östrojenlerin enterohepatik dolaşımında bir azalma oluşturan bazı antibiyotikler (örn. ampisilin ve diğer penisilinler, tetrasiklinler)

- Sarı kantaron: KOK ve sarı kantaron (*hypericum perforatum*) alan kadınlarda ani kanama ve planlanmayan gebelikler bildirilmiştir. Sarı kantaron, teorik olarak KOK'lerin klinik etkinliğinde azalmaya neden olan mikrozomal enzimleri indükleyebilir. Bu indükleyici etki, sarı kantaronla tedavinin sonlandırılmasından sonra en az 2 hafta boyunca devam edebilir. KOK'ler ve sarı kantaron eş zamanlı

kullanılıyorsa, hormonal olmayan yardımcı bir doğum kontrol yöntemi uygulanması önerilir.

EE serum konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilen maddelerin sonlandırılmasının ardından, en az 7 gün boyunca hormonal olmayan yardımcı bir yöntemin kullanılması önerilir. EE serum konsantrasyonlarında azalmaya yol açacak şekilde karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen maddeler sonlandırıldıktan sonra yardımcı yöntemin daha uzun süre kullanılması önerilir. Dozaja, kullanım süresine ve indükleyici maddenin eliminasyon hızına bağlı olarak, enzim indüksiyonunun tamamen ortadan kalkması bazen birkaç hafta sürebilir.

Serum EE konsantrasyonlarını artırabilen maddelere örnekler:

- Askorbik asit (C vitamini) ve parasetamol gibi gastrointestinal duvarda sülfasyonun kompetitif inhibitörleri.

Troleandomisin, KOK'ler ile eş zamanlı uygulama sırasında intrahepatik kolestaz riskini arttırabilir.

EE, karaciğer mikrozomal enzimlerini inhibe ederek veya karaciğer ilaç konjugasyonunu, özellikle glukuronidasyonu indükleyerek diğer ilaçların metabolizmasıyla etkileşime girebilir. Buna göre, plazma ve doku konsantrasyonları artabilir (örn. siklosporin, teofilin) veya azalabilir (örn. lamotrijin).

Flunarizin ile tedavi gören hastalarda oral kontraseptiflerin kullanılmasının galaktore riskini arttırdığı bildirilmiştir.

Potansiyel etkileşimleri belirlemek için eş zamanlı kullanılan ilaçların reçete bilgileri tartışılmalıdır.

Laboratuar testleri
Kontraseptif steroidlerin kullanılması karaciğer, tiroid, adrenal ve renal fonksiyon, (taşıyıcı) proteinlerin (örn. kortikosteroid bağlayıcı globulin ve lipid/lipoprotein fraksiyonları) plazma düzeylerinin biyokimyasal parametrelerini, karbonhidrat metabolizması parametrelerini ve koagülasyon ile fibrinoliz parametrelerini içeren belli laboratuar testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Değişimler genellikle normal laboratuar aralıkları içinde kalır.
Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ile ilgili özel popülasyonlarda yapılan çalışma mevcut değildir.
Pediyatrik popülasyon
Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri ile ilgili pediyatrik popülasyonda yapılan çalışma mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi X.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanılabilir. Gebelik öncesinde oral kontraseptif kullanmayı kesen kadınlarda, fetüs üzerinde herhangi bir advers etki olmadığı ispatlanmıştır.

Gebelik dönemi
LOETTE gebelik sırasında kontrendikedir.

LOETTE ile tedaviye başlanmadan önce gebelik dışlanmalıdır. LOETTE kullanımı sırasında gebelik oluşursa, tedavi derhal kesilmelidir.

Kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar, gebelikten önce KOK kullanmış kadınların çocuklarında doğum kusurları riski açısından herhangi bir artış olmadığını göstermiştir. Genellikle gebeliğin erken dönemlerinde LOETTE veya diğer KOK'lerde bulunan doz düzeylerinde östrojen ve progestajen kombinasyonları kullanıldığında, kardiyak anomalilerden ve bacak kısalığı kusurları gelişebileceğinden endişe duyulmuştur. Ancak, birçok epidemiyolojik çalışma ayrıca teratojenik bir etkinin varlığını öne sürmemektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, kadınların ürogenital sisteminin gelişimi üzerindeki advers etki dahil, üreme toksisitesi olduğunu göstermiştir (bölüm 5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri).

Laktasyon dönemi
KOK'lerin anne sütünün miktarını azaltabilmesi ve bileşimini değiştirebilmesi nedeniyle, KOK'ler laktasyonu etkileyebilir; bu nedenle emziren anneler çocuklarını tamamen sütten kesene kadar KOK'lerin kullanılması genellikle önerilmemektedir. Emziren annelerin sütünde düşük miktarda kontraseptif steroidler ve/veya metabolitleri belirlenmiştir ve sarılık, meme büyümesi dahil çocuk üzerinde bazı advers etkiler bildirilmiştir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Oral kontraseptifin bırakılmasından sonra kullanıcının bilhassa oral kontraseptif kullanmadan önce eğer düzensiz menstrüel dönemleri olmuşsa gebe kalmasında bazı gecikmeler olabilir.

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

LOETTE'nin araç ve makine kullanım becerisini etkilediğine dair bir çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

KOK'lerin kullanımı sırasında görülen ciddi advers etkiler için bkz. bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri".
Tromboembolik olaylar, lipid bozuklukları, safra kesesi hastalıkları, meme kanseri için de bkz. bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri".

İstenmeyen etkiler sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma (çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

LOETTE kullanan kadınlarda, faz III çalışmalar ve pazarlama sonrası gözetim sırasında en sık (çok yaygın ≥1/10) bildirilen advers olaylar migrenler dahil baş ağrısı ve ani kanama/lekelenmedir.

LOETTE alan kadınlarda bildirilen diğer advers olaylar:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Yaygın: Kandidiyazis dahil vajinit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Çok seyrek: Porfirinin alevlenmesi

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Seyrek: Ürtiker, anjiyoödem, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar
Çok seyrek: Sistemik Lupus Eritromatozus alevlenmesi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Yaygın olmayan: İştah değişimi (artış veya azalma)
Seyrek: Glukoz intoleransı

Psikiyatrik hastalıklar:
Yaygın: Depresyon dahil duygudurum değişiklikleri, libido değişiklikleri

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Sinirlilik, baş dönmesi
Çok seyrek: Korenin alevlenmesi

Göz hastalıkları:
Seyrek: Kontakt lense intolerans
Çok seyrek: Optik sinir iltihabı (optik sinir iltihabi kısmi veya tam görme kaybına neden olabilir), retinal vasküler tromboz

Vasküler hastalıklar:
Çok seyrek: Varisli damarların kötüleşmesi

Gastrointestinal hastalıklar:
Yaygın: Bulantı, kusma, karın ağrısı
Yaygın olmayan: karın krampları, şişkinlik

Hepato-bilier hastalıklar:
Seyrek: Kolestatik sarılık
Çok seyrek: Pankreatit, karaciğer adenomları, hepatoselüler karsinomlar, safra taşları dahil safra kesesi hastalığı (KOK' ler var olan safra kesesi hastalığını kötüleştirebilir ve önceden asemptomatik olan kadınlarda bu hastalığın gelişimini hızlandırabilir)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın: Akne
Yaygın olmayan: Döküntü, sürekli olabilen kloazma (melazma), tüylenme, alopesi
Seyrek: Eritema nodosum, eritema multiforme

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Çok seyrek: Hemolitik üremik sendrom

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:
Yaygın: Memede ağrı, hassasiyet, büyüme, sekresyon, dismenore, menstrüel düzende değişiklik, servikal ektropion ve sekresyonda değişiklik, amenore

Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Sıvı tutulumu/ ödem

Araştırmalar:
Yaygın: Kilo değişikliği (artış veya azalma)
Yaygın olmayan: Kan basıncında artış, hipertrigliseridemi dahil serum lipid düzeylerinde değişiklikler
Seyrek: Serum folat düzeylerinde 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 Merkezine (TÜFAM) 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

Oral kontraseptif doz aşımının semptomları yetişkinlerde ve 12 yaşından küçük çocuklarda bildirilmiştir. Doz aşımı semptomları doza bağımlı görünmemektedir ve bulantı, kusma, uyuşukluk/yorgunluk ve genç kızlarda vajinal kanamayı içerebilir. Antidotu bulunmamaktadır ve tedavi semptomatiktir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Progestin/östrojen kombine oral kontraseptif
ATC kodu: G03A07

Pearl İndeksi (3 veya daha fazla unutulan tabletin ardından olan gebelikler dışlanarak) 0.93'tür ve yöntem başarısızlığı için Pearl İndeksi 0.64'tür (26,554 siklus).

LOETTE, etinilestradiol (EE) ve levonorgestrel içeren bir kombinasyon oral kontraseptifidir (KOK). KOK'lerin; yumurtalık aktivitesini baskılamak, endometriyumun proliferasyonunu baskılamak ve servikal mukusun kalınlaşmasına yol açmak için gonadotropin sekresyonunu azaltarak etkilerini gösterdikleri ortaya konmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim
İnsanlarda LOETTE'nin mutlak biyoyararlanımı konusunda spesifik araştırma yapılmamıştır. Bununla birlikte literatür, oral uygulamadan sonra levonorgestrelin hızlı şekilde ve tamamen absorbe edildiğini (biyoyararlanım yaklaşık %100) ve ilk geçiş metabolizmasına maruz kalmadığını göstermektedir. Etinilestradiol, gastrointestinal sistemden hızlı şekilde ve neredeyse tamamen absorbe edilir ancak barsak mukozasındaki ve karaciğerdeki birinci geçiş metabolizması nedeniyle etinilestradiolün biyoyararlanımı %38 ila %48 arasındadır.

22 kadına aç karnına tek doz LOETTE uygulanmasından sonra 1.6 ± 0.9 saatte levonorgestrelin maksimum serum konsantrasyonları 2.8 ± 0.9 ng/mL'dir (ortalama ± SD). 19. günden itibaren sağlanan kararlı durumda, 6.0 ± 2.7 ng/mL'lik maksimum levonorgestrel konsantrasyonlarına günlük dozdan 1.5 ± 0.5 saat sonra ulaşılmıştır. Kararlı durumda levonorgestrelin minimum serum düzeyleri 1.9 ± 1.0 ng/mL'dir. Gözlenen levonorgestrel konsantrasyonları 1. günden (tek doz) 6. ve 21. günlere (çoklu dozlar) sırasıyla %34 ve %96 artmıştır. Bağlanmamış levonorgestrel konsantrasyonları 1. günden 6. ve 21. günlere sırasıyla %25 ve %83 artmıştır. Total levonorgestrelin kinetik özellikleri, levonorgestrelin cinsiyet hormonu bağlayan globuline (SHBG) bağlanmasındaki artış nedeniyle lineer değildir; bu durum, etinilestradiolün günlük uygulanmasıyla tetiklenen yüksek SHBG düzeylerine bağlı bulunmuştur.

Tek dozun ardından etinilestradiolün 62 ± 21 pg/mL'lik maksimum serum konsantrasyonlarına 1.5 ± 0.5 saatte ulaşılır. En az 6. günden itibaren sağlanan kararlı durumda, etinilestradiolün 77 M 30 pg/mL'lik maksimum konsantrasyonları günlük dozdan 1.3 ± 0.7 saat sonra elde edilmiştir. Kararlı durumda etinilestradiolün minimum serum düzeyleri 10.5 ± 5.1 pg/mL'dir. Etinilestradiol konsantrasyonları 1. günden 6. güne artmamıştır ancak 1. günden 21. güne %19 artış göstermiştir.

Tablo I'de, levonorgestrel ve etinilestradiolün farmakokinetik özellikleri gösterilmektedir.

Tablo I: 21 Günlük Doz Uygulama Döneminde Loette'nin Ortalama (Sd) Farmakokinetik Özellikleri

	Levonorgestrel					
Gün	Cmaks ng/mL	Tmaks saat	AUC ng•saat/mL	CL/F mL/saat/kg	$V_{\lambda z}$/F L/kg	SHBG nmol/L
1	2.75 (0.88)	1.6 (0.9)	35.2 (12.8)	53.7 (20.8)	2.66 (1.09)	57 (18)
6	4.52 (1.79)	1.5 (0.7)	46.0 (18.8)	40.8 (14.5)	2.05 (0.86)	81 (25)
21	6.00 (2.65)	1.5 (0.5)	68.3 (32.5)	28.4 (10.3)	1.43 (0.62)	93 (40)
	Bağlanmamış Levonorgestrel					
	pg/mL	saat	pg•saat/mL	L/saat/kg	L/kg	% fu
1	51.2 (12.9)	1.6 (0.9)	654 (201)	2.79 (0.97)	135.9 (41.8)	1.92 (0.30)
6	77.9 (22.0)	1.5 (0.7)	794 (240)	2.24 (0.59)	112.4 (40.5)	1.80 (0.24)
21	103.6 (36.9)	1.5 (0.5)	1177 (452)	1.57 (0.49)	78.6 (29.7)	1.78 (0.19)
	Etinilestradiol					
	pg/mL	saat	pg•saat/mL	mL/saat/kg	L/kg	
1	62.0 (20.5)	1.5 (0.5)	653 (227)	567 (204)	14.3 (3.7)	
6	76.7 (29.9)	1.3 (0.7)	604 (231)	610 (196)	15.5 (4.0)	
21	82.3 (33.2)	1.4 (0.6)	776 (308)	486 (179)	12.4 (4.1)	

Dağılım

Serumda levonorgestrel, birincil olarak SHBG'ye bağlanır. Etinilestradiol, plazma albüminine yaklaşık %97 oranında bağlıdır. Etinilestradiol SHBG'ye bağlanmaz ancak SHBG sentezini indükler.

Biyotransformasyon

Levonorgestrel: En önemli metabolik yolak, Δ4-3-okso grubunun indirgenmesinde ve 2α, 1β ve 16β pozisyonlarındaki hidroksilasyonda ve bunu izleyen konjugasyonda meydana gelir.

Kan dolaşımındaki metabolitlerin büyük bölümü 3α,5β-tetrahidro-levonorgestrelin sülfatları olurken, atılım ağırlıklı şekilde glukuronid formunda gerçekleşir. Dolaşımda ana levonorgestrelin bir miktarı 17β-sülfat şeklinde bulunur. Metabolik klirens oranları bireyler arasında birkaç kat değişiklik gösterebilir ve bu durum, kullanıcılar arasında levonorgestrel konsantrasyonlarında gözlenen büyük farklılığı kısmen açıklayabilir.

Etinilestradiol: Karaciğerdeki Sitokrom P450 enzimleri (CYP3A4), majör oksidatif reaksiyon olan 2-hidroksilasyondan sorumludur. 2-hidroksi metabolit, idrardan ve dışkıdan atılmadan önce metilasyon ve glukuronidasyon yoluyla biraz daha değişikliğe uğrar. Sitokrom P450 (CYP3A), bireyler arasında büyük değişkenlik gösterebilir ve etinilestradiol 2-hidroksilasyonunun oranlarındaki farklılığı açıklayabilir.

Eliminasyon
Levonorgestrelin eliminasyon yarılanma ömrü, kararlı durumda yaklaşık 36 ± 13 saattir. Levonorgestrel ve metabolitleri birincil olarak idrardan (%40 ila %68) atılır ve yaklaşık %16 ila %48'i dışkıdan atılır. Etinilestradiolün eliminasyon yarılanma ömrü kararlı durumda 18 ± 4.7 saattir.
Etinilestradiol, idrardan ve dışkıdan glukuronid ve sülfat konjugatları şeklinde atılır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Etinilestradiol ve levonorgestrelin tek başına ve kombinasyon halinde toksisite profilleri iyi bilinmektedir. Belirgin tür farklılıkları nedeniyle klinik öncesi bulgular, insanlarda östrojenlerin uygulanması açısından kısıtlı bir öngördürücü değer sağlamaktadır.

Deneysel hayvanlarda etinilestradiol embriyotoksik bir etki göstermiştir; erkek fetüslerde feminizasyon ve ürogenital sistem malformasyonu gözlenmiştir.

Levonorgestrel, hayvan deneylerinde dişi fetüsler üzerinde virilizan etki göstermiştir. Sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda yapılan üreme toksikolojisi çalışmaları, teratojenisiteye ilişkin başka kanıt sağlamamıştır.

Tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisitesi ve karsinojenik potansiyeline ilişkin geleneksel çalışmalara dayalı klinik öncesi veriler, insanlar açısından KÜB'ün diğer bölümlerinde açıklanandan başka bir risk ortaya koymamıştır. Bununla birlikte, cinsiyet steroidlerinin belli hormona bağımlı dokuların ve tümörlerin büyümesini tetikleyebileceği unutulmamalıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:
Laktoz monohidrat
Mikrokristalin selüloz
Polakrilin potasyum
Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi:
Makrogol 1450
Hipromelloz
Titanyum dioksit E171

Sentetik kırmızı demir oksit E172
Montan glikol mumu

6.2 Geçimsizlikler
Bilinen herhangi bir geçimsizliği 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

Kutuda PVC Alüminyum folyo blister ambalajda 21 tablet

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel gereklilikler bulunmamaktadır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd.Şti.
Muallim Naci Cad. No:55
34347 Ortaköy/İSTANBUL
Tel.: 0 212 310 70 00
Fax.: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

108/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:12.07.2000
Ruhsat yenileme tarihi:02.09.2005

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ