

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Drovelis 3 mg/14,2 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver rosa, aktive tablett inneholder 3 mg drospirenon og estetrolmonohydrat tilsvarende 14,2 mg estetrol.

Hver hvite placebotablett inneholder ikke virkestoffer.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver rosa, aktive tablett inneholder 40 mg laktosemonohydrat.

Hver hvite placebotablett inneholder 68 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Den aktive filmdrasjerte tabletten er rosa, 6 mm i diameter, rund, bikonveks med en dråpeformet logo inngravert på én side.

Den filmdrasjert placebotabletten er hvit til off-white, 6 mm i diameter, rund, bikonveks med en dråpeformet logo inngravert på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Oral antikonsepsjon.

Beslutningen om å forskrive Drovelis bør ta hensyn til den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, særlig de for venøs tromboembolisme (VTE), og hvordan risikoen for VTE med Drovelis kan sammenlignes med andre kombinerte hormonelle antikonseptiva (CHC-er) (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering og administrasjonsmåte

Hvordan du bruker Drovelis

Oral bruk.

Én tablett skal tas daglig i 28 påfølgende dager. Tablettene må tas hver dag rundt samme tid, om nødvendig, med litt væske, i rekkefølgen som vises på blisterpakningen. Hver pakke starter med 24 rosa, aktive tabletter, etterfulgt av 4 hvite placebotabletter. Hver påfølgende pakke påbegynnes dagen etter den siste tablett i den forrige pakken.

Klistremerker der de 7 dagene i uken er markert følger med, og klistremerket med relevant ukedag skal være på tablettens blisterpakning som en indikator på når den første tablett er tatt.

Bortfallsblødning starter vanligvis på dag 2–3 etter oppstart med de hvite placebotablettene og er nødvendigvis ikke avsluttet før den neste pakningen påbegynnes. Se «Sykluskontroll» i pkt. 4.4.

Slik begynner du med Drovelis

- *Ingen foregående bruk av hormonbaserte antikonseptiva (i løpet av den siste måneden)*

Tablettinntak må starte på dag 1 i kvinnens menstruasjonssyklus, dvs. den første dagen med menstruasjonsblødning, og når man gjør dette, trenger man ikke ytterligere prevensjon. Hvis den første tablett tas på dag 2 til 5 av kvinnens menstruasjon, vil ikke dette legemidlet være effektivt før etter de første 7 påfølgende dagene med inntak av rosa, aktiv tablett. En pålitelig barrieremetode for prevensjon, f.eks. et kondom, må derfor brukes i tillegg i løpet av disse første 7 dagene. Før man begynner med Drovelis, bør muligheten for graviditet vurderes.

- *Bytte fra et CHC (kombinert oralt kontraseptiva (COC), vaginalring eller depotplaster)*

Kvinnen bør helst starte med Drovelis dagen etter den siste aktive tablett (den siste tablett som inneholder virkestoffene) for hennes tidligere COC, men senest dagen etter den vanlige tablettfrie pausen eller den siste placebotablett fra tidligere COC.

Hvis vaginalring eller depotplaster er brukt, bør kvinnen helst begynne å bruke Drovelis på dagen for fjerning, men senest den dagen en ny ring eller et nytt depotplaster skal tas i bruk.

- *Bytte fra en metode med kun progestogen (p-pille med kun progestogen, injeksjon, implantat) eller fra en hormonspiral (IUS)*

Kvinnen kan bytte når som helst fra p-pille med kun progestogen (fra et implantat eller en IUS på dagen for fjerning, fra en injeksjon når neste injeksjon skulle vært utført), men skal i alle disse tilfellene rådes til å også bruke en barrieremetode i de første 7 påfølgende dagene av tablettinntaket.

- *Etter abort i første trimester*

Kvinnen kan starte umiddelbart. Når hun gjør dette, trenger hun ikke tilleggsprevensjon.

- *Etter fødsel eller abort i andre trimester*

Kvinner bør rådes til å starte mellom dag 21 og 28 etter fødsel eller abort i andre trimester. Hvis hun starter senere, bør kvinnen rådes til å også bruke en barrieremetode i tillegg de første 7 dagene. Hvis samleie allerede har funnet sted, skal imidlertid graviditet utelukkes før den faktiske oppstarten av CHC, eller kvinnen må vente til sin første menstruasjon.

For ammende kvinner, se pkt. 4.6.

Administrasjon av glemte tabletter

Hvite placebotabletter fra siste rad i blisterpakningen kan ignoreres. De må imidlertid kasseres for å unngå at de utilsiktet forlenger placebotablettfasen.

Følgende råd gjelder kun **glemte rosa, aktive tabletter**:

Hvis brukeren tar en rosa, aktiv tablett **mindre enn 24 timer** for sent, reduseres ikke den preventive beskyttelsen. Kvinnen skal ta tablett så snart som mulig og skal ta de neste tablettene til vanlig tid.

Hvis hun er **mer enn 24 timer** forsinket med å ta en rosa, aktiv tablett, kan den preventive beskyttelsen være redusert. Administrasjon av glemte tabletter kan styres av følgende to grunnleggende regler:

1. Det anbefalte hormonfrie tablettintervallet er 4 dager, inntak av tablett må aldri seponeres i mer enn 4 dager.
2. Syv dager med uavbrutt inntak av rosa, aktiv tablett er nødvendig for å oppnå tilstrekkelig undertrykking av hypotalamus-hypofyse-ovarieaksen.

Følgelig kan følgende råd gis i daglig praksis:

Dag 1–7

Brukeren skal ta den siste glemte tablett så snart som mulig, selv om dette betyr å ta to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta tabletter til vanlig tid. I tillegg bør en barrieremetode som et kondom brukes inntil hun har fullført 7 dager med uavbrutt inntak av rosa, aktiv tablett. Hvis samleie fant sted i de foregående 7 dagene, bør muligheten for graviditet overveies. Jo flere tabletter som glemmes og jo nærmere de er placebotablettfasen, desto høyere er risikoen for graviditet.

Dag 8–17

Brukeren skal ta den siste glemte tablett så snart som mulig, selv om dette betyr å ta to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta tabletter til vanlig tid. Det er ikke nødvendig å bruke tilleggsprevensjon under forutsetning av at kvinnen har tatt tablettene på riktig måte i de 7 dagene forut for den første glemte tablett. Hvis hun har glemt å ta mer enn 1 tablett, må kvinnen rådes til å ta ekstra forholdsregler til hun har fullført 7 dager med uavbrutt inntak med rosa, aktiv tablett.

Dag 18–24

Risikoen for redusert pålitelighet er stor på grunn av den kommende fasen med placebotabletter. Ved å justere det planlagte tablettinntaket, kan man imidlertid unngå redusert preventiv beskyttelse. Ved å følge et av de følgende to alternativer, trenger man derfor ikke å bruke ekstra prevensjonsmidler, under forutsetning av at kvinnen har tatt alle tablettene riktig i de 7 dagene før den første glemte tablett. Hvis dette ikke er tilfellet, bør kvinnen følge det første av disse to alternativene og ta ekstra forholdsregler inntil hun har fullført 7 dager med uavbrutt inntak av rosa, aktiv tablett også.

1. Brukeren skal ta den siste glemte tablett så snart som mulig, selv om dette betyr å ta to tabletter samtidig. Hun fortsetter deretter å ta tabletter til vanlig tid til de rosa, aktive tablettene er brukt opp. De 4 hvite placebotablettene fra siste rad må kasseres. Den neste blisterpakningen må påbegynnes med en gang. Brukeren vil sannsynligvis ikke få bortfallsblødning før alle de rosa, aktive tablettene i den neste pakningen er tatt, men hun kan få spotting eller gjennombruddsblødning mens hun tar rosa, aktive tabletter.
2. Kvinnen kan også bli rådet til å avslutte inntak av rosa, aktive tabletter fra den nåværende blisterpakningen. Deretter må hun ta hvite placebotabletter fra den siste raden i opptil 4 dager, inkludert dagene hun glemte tabletter, og deretter fortsette med den neste blisterpakningen.

Hvis kvinnen har glemt tabletter og deretter ikke får noen bortfallsblødning i fasen med placebotabletter, skal muligheten for graviditet vurderes.

Veiledning ved gastrointestinale forstyrrelser

Ved alvorlige gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. oppkast eller diaré), kan absorpsjonen være ufullstendig, og ekstra preventive forholdsregler bør tas. Hvis oppkast oppstår innen 3–4 timer etter inntak av rosa, aktiv tablett, skal en ny (erstatning) tablett tas så snart som mulig. Den nye rosa, aktive tablett skal tas innen 24 timer fra det vanlige tidspunktet for inntak av tablett hvis mulig. Hvis det har gått mer enn 24 timer, gjelder rådet som er gitt angående glemte tabletter i pkt. 4.2 «*Administrasjon av glemte tabletter*». Hvis kvinnen ikke ønsker å endre den normale planen for inntak av tabletter, må hun ta de(n) ekstra rosa, aktive tablett(ene) fra en annen blisterpakning.

Slik utsetter du en bortfallsblødning

For å utsette menstruasjonen må kvinnen fortsette med en ny blisterpakning med Drovelis uten å ta de hvite placebotablettene i den nåværende pakningen. Utsettelsen kan pågå så lenge man ønsker inntil

det er slutt på de rosa, aktive tablettene i den andre pakningen. I løpet av utsettelsen kan kvinnen oppleve gjennombruddsblødning eller spotting. Regelmessig inntak av Drovelis gjenopptas deretter etter fasen med placebotabletter.

For å endre menstruasjonen til en annen ukedag enn kvinnen er vant til med den nåværende planen, kan hun bli anbefalt å forkorte inntaket av den kommende fasen med placebotabletter så lenge hun vil. Jo kortere intervall, jo høyere er risikoen for at hun ikke får bortfallsblødning og vil oppleve gjennombruddsblødning og spotting i løpet av den påfølgende pakningen (akkurat som ved utsettelse av menstruasjon).

Spesielle populasjoner

Eldre

Drovelis er ikke indikert etter overgangsalderen.

Nedsatt nyrefunksjon

Drovelis har ikke blitt studert spesifikt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Drovelis er kontraindisert hos kvinner med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.3).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen kliniske studier er utført med Drovelis hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Drovelis er kontraindisert hos kvinner med alvorlig leversykdom, så lenge leverfunksjonsverdiene ikke har gått tilbake til normal (se pkt. 4.3).

Pediatrik populasjon

Drovelis er kun indisert etter første menstruasjonsblødning. Sikkerhet og effekt av Drovelis hos ungdom under 16 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

4.3 Kontraindikasjoner

Ettersom ingen epidemiologiske data ennå er tilgjengelige for CHC-er som inneholder estetrol, anses kontraindikasjonene for CHC som inneholder etinyløstradiol, gjeldende for bruk av Drovelis. CHC-er skal ikke brukes under følgende tilstander. Hvis noen av tilstandene oppstår for første gang i løpet av bruk av Drovelis, bør legemidlet seponeres umiddelbart.

- Tilstedeværelse eller risiko for venøs tromboembolisme (VTE)
 - VTE - nåværende VTE (på antikoagulanter) eller tidligere VTE (f.eks. dyp venøs trombose [DVT] eller lungeemboli [LE]).
 - Kjent arvelig eller ervervet predisposisjon for venøs tromboembolisme, som aktivert protein C-resistans (APC) (inkludert faktor V Leiden), mangel på antitrombin III, mangel på protein C, mangel på protein S.
 - Større kirurgisk inngrep med forlenget immobilisering (se pkt. 4.4).
 - En høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelse av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4).
- Tilstedeværelse eller risiko for arteriell tromboembolisme (ATE)
 - ATE - nåværende ATE, tidligere ATE (f.eks. myokardinfarkt [MI]) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris).
 - Cerebrovaskulær sykdom – nåværende hjerneslag, tidligere hjerneslag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk anfall [TIA]).
 - Kjent arvelig eller ervervet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, som hyperhomocysteinemi og antifosfolipid-antistoffer (antikardiolipin-antistoffer, lupus antikoagulant).
 - Tidligere migrene med fokale nevrologiske symptomer.
 - En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller tilstedeværelsen av én alvorlig risikofaktor, som:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer,
 - alvorlig hypertensjon,

- alvorlig dyslipoproteinemi.
- Tilstedeværelse eller historikk med alvorlig leversykdom så lenge leverfunksjonsverdiene ikke har gått tilbake til normalt.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller akutt nyresvikt.
- Tilstedeværelse eller historikk med levertumorer (godartede eller ondartede).
- Kjente eller mistenkte maligniteter som påvirkes av kjønnshormoner (f.eks. i genitalier eller brystene).
- Udiagnostisert vaginal blødning.
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene nevnt nedenfor er til stede, skal egnetheten av Drovelis diskuteres med kvinnen, før hun bestemmer seg for å begynne å bruke Drovelis.

I tilfelle forverring eller første tegn på noen av disse tilstandene eller risikofaktorene, skal kvinnen rådes til å kontakte legen sin for å avgjøre om bruken av Drovelis skal seponeres. Alle data presentert nedenfor er basert på epidemiologiske data fra CHC-er som inneholder etinyløstradiol. Drovelis inneholder estetrol. Ettersom ingen epidemiologiske data ennå er tilgjengelig for CHC-er som inneholder estetrol, anses advarslene å være gjeldene for bruk av Drovelis.

Ved mistanke om eller bekreftet VTE eller ATE, må bruken av CHC seponeres. Hvis antikoagulantbehandling er startet, bør bruk av egnet alternativ ikke-hormonell prevensjon startes opp på grunn av den teratogene effekten som behandling med antikoagulerende midler (kumariner) har.

Sirkulasjonssykdommer

Risiko for venøs tromboembolisme (VTE)

Bruken av ethvert CHC øker risikoen for VTE sammenlignet med ingen bruk. **Legemidler som inneholder lave doser med etinyløstradiol (< 50 mikrog etinyløstradiol) kombinert med levonorgestrel, norgestimant eller noretisteron er forbundet med laveste risiko for VTE. Det er ennå ikke kjent hvordan risikoen med Drovelis kan sammenlignes med legemidler med lavere risiko. Beslutningen om å bruke andre legemidler enn de med lavest risiko for VTE, bør kun tas etter en diskusjon med kvinnen. Dette for å sikre at hun forstår risikoen for VTE med CHC-er, hvordan hennes nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen, og at hennes VTE-risiko er høyest det første året.**

Det foreligger også data som viser at risikoen øker når bruk av CHC startes på nytt etter en pause på 4 uker eller mer.

Hos kvinner som ikke bruker CHC og som ikke er gravide, vil rundt 2 av 10 000 utvikle VTE i løpet av ett år. Hos enkelte kvinner kan risikoen imidlertid være langt høyere, avhengig av underliggende risikofaktorer (se nedenfor).

Epidemiologiske studier hos kvinner som bruker lavdose kombinert med hormonelle prevensjonsmidler (< 50 mikrog etinyløstradiol) har funnet at av 10 000 kvinner vil mellom 6 og 12 utvikle VTE i løpet av ett år.

Det er estimert¹ at av 10 000 kvinner som bruker CHC som inneholder etinyløstradiol og drospirenon, vil mellom 9 og 12 kvinner utvikle VTE i løpet av ett år. Dette kan sammenlignes med rundt 6² av 10 000 kvinner som bruker CHC som inneholder levonorgestrel.

¹Disse hendelsene ble estimert fra de samlede epidemiologiske studiedataene ved bruk av relative risikoer for de forskjellige preparatene sammenlignet med CHC-er som inneholder levonorgestrel.

Det er ennå ikke kjent hvordan risikoen for VTE ved bruk av CHC som inneholder estetrol og drospirenon, kan sammenlignes med risikoen ved bruk av CHC-er som inneholder lavdose levonorgestrel.

Antallet VTE-er per år ved lavdose CHC-er er færre enn antallet som forventes hos kvinner i løpet av graviditet eller i postpartumperioden.

VTE kan være dødelig i 1–2 % av tilfellene.

Ekstremt sjelden har det blitt rapportert forekomst av trombose hos brukere av CHC i andre blodkar, f.eks. hepatiske, mesenteriale, renale eller retinale vener og arterier.

Risikofaktorer for VTE

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikasjoner hos brukere av CHC kan øke betraktelig hos en kvinne med ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis det er flere risikofaktorer (se tabell 1).

Drovelis er kontraindisert hvis en kvinne har flere risikofaktorer som utsetter henne for høy risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har mer enn én risikofaktor, er det mulig at risikoøkningen er større enn summen av de individuelle faktorene – i dette tilfellet må kvinnens totale risiko for VTE vurderes. Hvis balansen mellom nytte og risiko anses å være negativ, bør CHC ikke forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell 1: Risikofaktorer for VTE

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks [BMI] over 30 kg/m ²).	Risikoen øker betydelig ved økende BMI. Spesielt viktig å vurdere om andre risikofaktorer også er til stede.
Langvarig immobilisering, større operasjoner, alle operasjoner i bena eller bekkenet, nevrokirurgi eller alvorlig traume. Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise på mer enn 4 timer, kan også være en risikofaktor for VTE, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer.	I disse situasjonene anbefales det å avbryte bruken av pillen (ved elektiv kirurgi minst fire uker i forveien) og ikke gjenoppta bruken før to uker etter fullstendig remobilisering. Man må bruke en annen prevensjonsmetode for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombosebehandling bør vurderes hvis Drovelis ikke har blitt seponert på forhånd.
Positiv familiehistorikk (VTE hos søsken eller forelder, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 år).	Hvis en arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til en spesialist for rådgivning før det tas en avgjørelse om bruk av CHC.
Andre medisinske tilstander forbundet med VTE.	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom.

² Midtpunkt for spennet mellom 5–7 per 10 000 kvinneår, basert på en relativ risiko for CHC-er som inneholder levonorgestrel versus ingen bruk på ca. 2,3 til 3,6

Økende alder.	Spesielt over 35 år.
---------------	----------------------

Det foreligger ingen konsensus om den mulige betydningen varikøse vener og overfladisk tromboflebitt har for oppstart eller progresjon av venøs trombose.

Den økte risikoen for tromboembolisme ved graviditet, og spesielt i 6-ukers perioden etter fødsel, må vurderes (for informasjon om graviditet og amming, se pkt. 4.6).

Symptomer på VTE (DVT og LE)

Hvis det skulle oppstå symptomer, må kvinner rådes til å oppsøke øyeblikkelig medisinsk hjelp og å informere helsepersonell om at hun bruker CHC.

Symptomer på DVT kan inkludere:

- unilateral hevelse i ben og/eller fot eller langs en vene i benet,
- smerte eller ømhet i benet som kun merkes når man står eller går,
- økt varme i det berørte benet, rød eller misfarget hud på benet.

Symptomer på LE kan inkludere:

- plutselig og uforklarlig kortpustethet eller rask pust,
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse,
- skarpe brystmerter,
- alvorlig ørhet eller svimmelhet,
- raske eller uregelmessige hjerteslag.

Enkelte av disse symptomene (f.eks. «kortpustethet», «hoste») er uspesifikke og kan feiltolkes som mer vanlige eller mindre alvorlige hendelser (f.eks. luftveisinfectionsjoner).

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan inkludere: plutselig smerte, hevelse og svak blå misfarging av en ekstremitet.

Hvis okklusjonen oppstår i øyet, kan symptomene variere fra smertefritt tåkesyn som kan utvikle seg til synstap. Noen ganger kan synstap oppstå nesten umiddelbart.

Risiko for ATE

Epidemiologiske studier har forbundet bruk av CHC-er med en økt risiko for arteriell tromboembolisme (myokardinfarkt [MI]) eller for cerebrovaskulær hendelse (f.eks. TIA, hjerneslag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelige.

Risikofaktorer for ATE

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller for en cerebrovaskulær hendelse hos brukere av CHC øker hos kvinner med risikofaktorer (se tabell 2). Drovelis er kontraindisert hvis en kvinne har én alvorlig eller flere risikofaktorer for ATE som utsetter henne for høy risiko for trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har mer enn én risikofaktor, er det mulig at risikøkningen er større enn summen av de individuelle faktorene – i dette tilfellet må kvinnens totale risiko vurderes. Hvis balansen mellom nytte og risiko anses å være negativ, bør CHC ikke forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell 2: Risikofaktorer for ATE

Risikofaktor	Kommentar
Økende alder.	Spesielt over 35 år.
Røyking.	Kvinner skal rådes til å ikke røyke hvis de ønsker å bruke CHC. Kvinner over 35 år som fortsetter å røyke, skal rådes på det sterkeste å bruke en annen prevensjonsmetode.
Hypertensjon.	
Fedme (BMI over 30 kg/m ²).	Risikoen øker betydelig med økende BMI.

	Spesielt viktig hos kvinner med ytterligere risikofaktorer.
Positiv familiehistorikk (arteriell tromboembolisme hos søsken eller forelder, spesielt i relativt ung alder, f.eks. under 50 år).	Hvis en arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til en spesialist for rådgivning før det tas en avgjørelse om bruk av CHC.
Migrene.	En økning i frekvens eller alvorlighetsgrad av migrene ved bruk av CHC (som kan være prodromal for en cerebrovaskulær hendelse) kan være en årsak til umiddelbar seponering.
Andre medisinske tilstander forbundet med vaskulære hendelser.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og atrieflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.

Symptomer på ATE

Hvis det skulle oppstå symptomer, må kvinnen rådes til å oppsøke øyeblikkelig medisinsk hjelp og å informere helsepersonell om at hun bruker CHC.

Symptomer på cerebrovaskulær hendelse kan inkludere:

- plutselig nummenhet eller svakhet i ansiktet, arm eller ben, spesielt på én side av kroppen,
- plutselig problemer med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon,
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller forstå,
- plutselig problemer med å se på ett eller begge øynene,
- plutselig alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak,
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall.

Midlertidige symptomer tyder på at hendelsen er et forbigående iskemisk anfall (TIA).

Symptomer på myokardinfarkt (MI) kan inkludere:

- smerte, ubehag, trykk, tyngde, følelse av klemming eller fylde i brystet, armen eller under brystbenet,
- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen, magen,
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesbesvær eller bli kvalt,
- svetting, kvalme, oppkast eller svimmelhet,
- ekstrem svakhet, angst eller kortpustethet,
- raske eller uregelmessige hjerteslag.

Tumorer

En økt risiko for livmorhalskreft hos langtidsbrukere av CHC-er som inneholder etinyløstradiol (> 5 år) er rapportert i enkelte epidemiologiske studier, men det er fortsatt strid om i hvilken grad dette funnet tilskrives forstyrrende effekter av seksuell adferd og andre faktorer som humant papillomavirus (HPV).

Ved bruk av høydose CHC-er (50 mikrog etinyløstradiol) reduseres risikoen for endometrie- og ovarialcancer. Om dette også gjelder CHC-er som inneholder estetrol gjenstår å få bekreftet.

En metaanalyse fra 54 epidemiologiske studier rapporterte at det er en lett forhøyet relativ risiko (RR = 1,24) for å få brystkreft diagnostisert hos kvinner som nå bruker CHC-er som inneholder etinyløstradiol. Den økte risikoen forsvinner gradvis i løpet av de 10 årene etter at man har sluttet å bruke CHC. Ettersom brystkreft er sjelden hos kvinner under 40 år, er det overskytende antall tilfeller av brystkreft som blir diagnostisert hos nåværende brukere av CHC og de som nylig har brukt slike, lite i forhold til den samlede risikoen for brystkreft. Brystkreft som er diagnostisert hos langvarige brukere, ser ut til å være klinisk mindre fremskredet enn den som blir påvist hos personer som aldri har brukt CHC. Det observerte mønsteret for økt risiko kan skyldes en tidligere diagnostisering av brystkreft hos brukere av CHC, de biologiske effektene av CHC-er eller en kombinasjon av begge.

I sjeldne tilfeller har det blitt rapportert om godartede levertumorer og enda mer sjeldne ondartede levertumorer hos brukere av CHC-er som inneholder etinyløstradiol. I isolerte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intraabdominale blødninger. Derfor skal levertumor vurderes i differensialdiagnosen ved sterk smerte i øvre del av magen, forstørrelse av leveren eller tegn på intraabdominal blødning som oppstår hos kvinner som tar CHC-er.

Hepatitt C

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virus (HCV-infeksjon) med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, var forhøyet ALAT på mer enn 5 ganger den øvre normalgrensen signifikant hyppigere hos kvinner som bruker legemidler som inneholder etinyløstradiol som CHC. I tillegg ble det også observert forhøyet ALAT hos kvinnelige pasienter behandlet med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir, som brukte legemidler som inneholder etinyløstradiol som CHC. Kvinner som bruker legemidler som inneholder andre østrogener enn etinyløstradiol, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke får noen østrogener. På grunn av det begrensede antall kvinner som tar disse andre østrogenene, må man imidlertid være forsiktig med samtidig administrering med kombinasjonsbehandling bestående av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin og også behandlingen med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir. Se også pkt. 4.5.

Andre forhold

Progesteronkomponenten i Drovelis, drospirenon, er en aldosteronantagonist med kaliumsparende egenskaper. I de fleste tilfeller vil man ikke forvente økte kaliumnivåer. I en klinisk studie med drospirenon økte imidlertid kaliumnivået i serum, men ikke betydelig, hos noen pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av kaliumsparende legemidler under inntak av 3 mg drospirenon i 14 dager. Derfor anbefales det å først sjekke serumkalium i løpet av den første behandlingssyklusen med Drovelis hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og en forbehandling med serumkalium i øvre referanseområde, og spesielt ved samtidig bruk av kaliumsparende legemidler. Se også pkt. 4.5.

Kvinner med hypertriglyceridemi, eller en familiehistorikk med dette, kan ha økt risiko for pankreatitt ved bruk av CHC-er.

Selv om små økninger i blodtrykket er rapportert hos mange kvinner som bruker CHC-er, er klinisk relevante økninger sjeldne. En sammenheng mellom bruk av CHC og klinisk hypertensjon er ikke fastslått. Hvis en vedvarende klinisk signifikant hypertensjon utvikler seg ved bruk av CHC, bør legen avbryte inntaket av tablettene og behandle hypertensjonen. Når det anses hensiktsmessig, kan bruken av CHC gjenopptas hvis normotensive verdier kan oppnås ved antihypertensiv behandling.

Det har vært rapportert at følgende tilstander kan forekomme eller forverres ved både svangerskap og bruk av CHC, men bevis for en sammenheng med bruk av CHC er ikke påvist: gulsott og/eller kløe relatert til kolestase, dannelse av gallesten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis, otoskleroserelatert hørselstap.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvelig og ervervet angioødem. Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunksjonen kan kreve seponering av CHC inntil markørene for leverfunksjonen går tilbake til normalt. Tilbakevinnende kolestatisk gulsott som oppsto første gang under graviditet eller tidligere bruk av kjønnssteroider, nødvendiggjør at man avbryter bruk av CHC.

Selv om CHC-er kan ha en effekt på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, er det ikke bevis for at det er behov for å endre det terapeutiske regime hos diabetikere som bruker lavdose CHC-er (inneholder < 50 mikrog etinyløstradiol). Kvinner med diabetes skal imidlertid observeres nøye mens de bruker CHC-er, spesielt i startfasen.

Forverring av endogen depresjon, epilepsi, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt har blitt rapportert ved bruk av CHC.

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordrelatert adferd og selvmord. Kvinner skal rådes til å kontakte legen sin i tilfelle humørendringer og depressive symptomer, inkludert kort tid etter at behandlingen er startet.

Kloasma kan oppstå en gang iblant, spesielt hos kvinner som tidligere har hatt graviditetskloasma i anamnesen. Kvinner med tendens til kloasma skal unngå eksponering for sol eller ultrafiolette stråler mens de bruker CHC-er.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før oppstart eller gjenopptakelse av Drovelis må en komplett medisinsk historikk (inkludert familiehistorikk) innhentes og graviditet må utelukkes. Blodtrykket skal måles og en fysisk undersøkelse skal utføres, med kontraindikasjoner (se pkt. 4.3) og advarsler (se pkt. 4.4) som en veiledning. Det er viktig å gjøre kvinnen oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risikoen ved Drovelis sammenlignet med andre CHC-er, symptomene på VTE og ATE, kjente risikofaktorer og hva man skal gjøre ved mistenkt trombose. Kvinnen skal også få instruksjoner om å lese pakningsvedlegget grundig og å følge alle rådene som gis. Hyppigheten og hvilke undersøkelser som gjøres skal være basert på etablerte retningslinjer og tilpasset den enkelte kvinne.

Kvinner skal informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke beskytter mot humant immunsviktvirus (HIV-infeksjon) og/eller ervervet immunsviktsyndrom (aids) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

Redusert effektivitet

Effekten til CHC-er kan bli redusert ved glemte tabletter (se pkt. 4.2), gastrointestinale forstyrrelser under inntak av rosa, aktive tabletter (se pkt. 4.2) eller samtidig medisiner (se pkt. 4.5).

Sykluskontroll

Med alle CHC-er kan uregelmessig blødning (spotting eller blødning) oppstå, spesielt i løpet av de første månedene med bruk. Derfor gir evalueringen av uregelmessige blødninger kun mening etter en tilvenningsperiode på omkring tre sykluser. Uregelmessig blødning eller spotting oppsto hos 14 % til 20 % av kvinnene som brukte Drovelis. De fleste av disse episodene dreide seg kun om spotting.

Hvis blødningsforstyrrelser vedvarer eller oppstår etter tidligere regelmessige sykluser, må ikke-hormonelle årsaker vurderes og tilstrekkelige diagnostiske tiltak er indisert for å ekskludere ondartet sykdom eller graviditet. Disse kan inkludere utskrapning.

Hos en liten prosentandel av kvinner (6–8 %), vil kanskje ikke bortfallsblødning oppstå i løpet av fasen med placebotablett. Hvis fravær av bortfallsblødning oppstår og Drovelis er tatt i henhold til instruksjonene beskrevet i pkt. 4.2, er graviditet usannsynlig. Graviditet må imidlertid utelukkes før bruk av Drovelis fortsettes, hvis Drovelis ikke er tatt i henhold til retningslinjene eller hvis to påfølgende bortfallsblødninger uteblir.

Laboratorietester

Bruk av prevensjonssteroider kan påvirke resultatene av visse laboratorietester, inkludert biokjemiske parametere på lever-, tyreoida-, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av (transport-)proteiner, for eksempel kortikosteroidbindende globulin (CBG) og lipid/lipoproteinfraksjoner, parametere på karbohydratmetabolisme og parametere på koagulasjon og fibrinolyse. Endringer forblir vanligvis innen det normale laboratorieområdet. Drospirenon forårsaker en endring i plasmareninaktivitet og plasmaaldosteron fremkalt av mild anti-mineralkortikoid aktivitet.

Hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Man bør slå opp i preparatomtalen for legemidler som gis samtidig, for å identifisere potensielle interaksjoner.

Farmakokinetiske interaksjoner

Andre legemidlers påvirkning på Drovelis

Interaksjoner kan oppstå mellom legemidler som inducerer mikrosomale enzymer, noe som resulterer i økt clearance av kjønnshormoner, noe som kan føre til gjennombruddsblødning og/eller nedsatt prevensjonseffekt.

- *Håndtering*

Enzyminduksjon kan allerede observeres etter noen få dager med behandling. Maksimal enzyminduksjon blir vanligvis sett innen noen få uker. Etter avsluttet behandling med legemiddelet kan enzyminduksjon vedvare i rundt 4 uker.

- *Korttidsbehandling*

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler, skal bruke en barrieremetode eller annen prevensjonsmetode midlertidig i tillegg til CHC. Barrieremetoden må brukes ved samtidig behandling med legemiddelet og i 28 dager etter avsluttet behandling. Hvis behandlingen med legemiddelet fortsetter etter perioden med de rosa, aktive tablettene i CHC-pakningen, må de hvite placebotablettene kasseres og den neste CHC-pakningen påbegynnes med en gang.

- *Langtidsbehandling*

Hos kvinner som får langtidsbehandling med leverenzyminduserende aktive substanser, anbefales en annen pålitelig, ikke-hormonell prevensjonsmetode.

Følgende interaksjoner er rapportert i litteraturen.

Legemidler som øker clearancen av CHC-er (enzyminduksjon), f.eks.:

barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin og legemidler mot hiv (f.eks. ritonavir, nevirapin og efavirenz) og mulig også felbammat, griseofulvin, okskarbazepin, topiramamat og produkter som inneholder plantebasert johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Legemidler med forskjellige effekter på clearance for CHC-er:

Når de gis sammen med CHC-er, kan mange kombinasjoner av hiv-proteasehemmere og ikke-nukleoside reverse transkriptasehemmere, inkludert kombinasjoner med HCV-hemmere, øke eller redusere plasmakonsentrasjoner med østrogener og progestogener. Effekten av disse endringene kan være klinisk relevant i enkelte tilfeller.

Derfor bør man slå opp i preparatomtalen for legemidler som gis samtidig for hiv/HCV, for å identifisere potensielle interaksjoner og alle tilknyttede anbefalinger. Hvis man er i tvil bør en ytterligere barrieremetode for prevensjon brukes av kvinner som får proteasehemmende eller ikke-nukleosid revers transkriptasehemmende behandling.

Legemidler som senker clearance av CHC-er (enzymhemmere):

Den kliniske relevansen av potensielle interaksjoner med enzymhemmere forblir ukjent. Samtidig administrasjon av sterke CYP3A4-hemmere kan øke plasmakonsentrasjoner av østrogener eller progestogener eller begge.

- *Potensielle interaksjoner med drospirenon*

I en studie med gjentatt dosering med en kombinasjon av drospirenon (3 mg/dag) / etinyløstradiol (0,02 mg/dag) økte samtidig administrering med den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol

i 10 dager området under kurven i løpet av en 24-timers periode ($AUC_{(0-24\text{ t})}$) med drospirenon (og etinyløstradiol) 2,7 ganger (og henholdsvis 1,4 ganger).

– *Potensielle interaksjoner med estetrol*

Estetrol glukuronideres hovedsaklig av UDP-glukuronosyltransferase (UGT) 2B7 enzym (se pkt. 5.2 «Farmakokinetiske egenskaper»). Ingen klinisk relevant interaksjon ble observert med estetrol og den sterke UGT-hemmende valproinsyren.

Påvirkninger av Drovelis på andre legemidler

Orale prevensjonsmidler kan påvirke metabolismen av visse andre aktive substanser. På samme måte kan plasma- og vevskonsentrasjoner enten øke (f.eks. ciklosporin) eller reduseres (f.eks. lamotrigin).

Basert på inhiberingsstudier *in vitro* og interaksjonsstudier *in vivo* hos frivillige kvinner som bruker omeprazol, simvastatin og midazolam som markørsubstrat, er det lite sannsynlig med interaksjon mellom drospirenon i doser på 3 mg og metabolismen av andre virkestoffer.

Basert på inhiberingsstudier *in vitro* er interaksjon mellom estetrol i Drovelis og metabolismen i andre virkestoffer usannsynlig.

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig bruk med HCV-legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, med eller uten ribavirin, kan øke risikoen for forhøyet ALAT hos kvinner som bruker legemidler som inneholder etinyløstradiol, som CHC (se pkt. 4.4). Kvinner som bruker legemidler som inneholder andre østrogener enn etinyløstradiol, hadde en grad av forhøyet ALAT tilsvarende dem som ikke får noen østrogener. På grunn av det begrensede antallet kvinner som tar disse andre østrogener, er forsiktighet allikevel berettiget ved samtidig administrering med kombinasjonsbehandling bestående av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin og også behandlingen med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.4).

Hos pasienter uten nedsatt nyrefunksjon viste ikke samtidig bruk av legemidler som hemmer drospirenon- og angiotensinkonverterende enzym (ACE) eller ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), en signifikant effekt på serumkalium. Samtidig bruk av Drovelis med aldosteronantagonister eller kaliumsparende diuretika har imidlertid ikke blitt studert. I dette tilfellet skal serumkalium testes i løpet av første behandlingssyklus. Se også pkt. 4.4.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Drovelis er ikke indisert ved graviditet.

Hvis graviditet oppstår mens man tar Drovelis, må videre inntak stoppes.

Det er begrenset mengde data fra bruk av Drovelis hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Basert på dyrestudier kan man ikke utelukke skadelige effekter som skyldes den hormonelle effekten av virkestoffene.

Den økte risikoen for VTE etter fødsel skal vurderes når man gjenopptar bruken av Drovelis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amming

Små mengder av prevensjonssteroider og/eller deres metabolitter kan utskilles i morsmelken og kan påvirke barnet.

Amming kan bli påvirket av CHC-er da de kan redusere mengden og endre sammensetningen av morsmelk. Derfor skal bruk av CHC-er ikke anbefales før den ammende moren har avvent barnet helt, og en alternativ prevensjonsmetode bør foreslås til kvinner som ønsker å amme.

Fertilitet

Drovelis er indisert for oral prevensjon. For informasjon om å gjenopprette fertilitet, se pkt. 5.1.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Drovelis har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste rapporterte bivirkningene med Drovelis er metroragi (4,3 %), hodepine (3,2 %), akne (3,2 %), vaginal blødning (2,7 %) og dysmenoré (2,4 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som har blitt identifisert, er listet nedenfor (se tabell 3).

Bivirkningene er oppført i henhold til MedDRAs organklassesystem og er rangert under frekvensgrupperinger ved bruk av følgende konvensjon: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Tabell 3: Liste over bivirkninger

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		soppinfeksjon vaginal infeksjon urinveisinfeksjon	mastitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			fibroadenom i bryst
Forstyrrelser i immunsystemet			overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		appetittforstyrrelser	hyperkalemi væskeretensjon
Psykiatriske lidelser	stemningslidelser og -forstyrrelser ⁽¹⁾ libidoforstyrrelser	depresjon ⁽²⁾ angstlidelse ⁽³⁾ insomni emosjonell forstyrrelse ⁽⁴⁾ stress	nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	hodepine	migrane svimmelhet parestesi somnolens	hukommelsestap
Øyesykdommer			synshemming tåkesyn tørre øyne

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint			vertigo
Karsykdommer		hetetokter	hypertensjon venøs trombose tromboflebitt hypotensjon varikøs vene
Gastrointestinale sykdommer	magesmerter kvalme	abdominal distensjon oppkast diaré	gastroøsofageal reflukssykdom kolitt gastrointestinal motilitetslidelse forstoppelse dyspepsi flatulens munntørhet hevelse i leppen
Hud-og underhudssykdommer	akne	alopesi hyperhidrose ⁽⁵⁾ hudlidelser ⁽⁶⁾	dermatitt ⁽⁷⁾ pigmentforstyrrelse ⁽⁸⁾ hirsutisme seborré pruritt hevelser i ansiktet urtikaria misfarging av huden
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		ryggsmerter	muskelkramper ubehag i lemmer hevelse i ledd smerter i ekstremiteter
Sykdommer i nyre og urinveier			blærespasmer uvanlig urinlukt
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser			ektopisk graviditet
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	brystsmerter metroragi vaginal blødning dysmenoré menoragi	unormal bortfallsblødning ⁽⁹⁾ hevelse i brystene vulvovaginal lidelse ⁽¹⁰⁾ vaginal utflod premenstruelt syndrom knuter i brystene ⁽¹¹⁾ uterine kramper uterin blødning menometroragi dyspareuni	ovariecyste ammingsforstyrrelser endometriellidelse dysfunksjonell uterin blødning bekkensmerter brystvortelidelse misfarging av bryst blødning ved samleie
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		fatigue ødem brystsmerter føle seg unormal	malaise ⁽¹²⁾ smerter hypertermi
Undersøkelser	vektfluktuasjon	økt leverenzym unormale lipider	økt blodtrykk unormal nyrefunksjonstest økt kalium i blodet økt glukose i blodet redusert hemoglobin

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
			reduisert serumferritin blod i urinen

- (1) inkludert affektabilitet, sinne, eufori, irritabilitet, endret sinnsstemning og humørsvingninger
(2) inkludert nedstemthet, depressive symptomer, økt tårevæske og depresjon
(3) inkludert agitasjon, angst, generalisert angstlidelse og panikkanfall
(4) inkludert emosjonell forstyrrelse, emosjonelt ubehag og gråt
(5) inkludert nattsvette, hyperhidrose og kaldsvette
(6) inkludert tørr hud, utslett og hevelse i huden
(7) inkludert dermatitt og eksem
(8) inkludert kloasma og hyperpigmentering i hud
(9) inkludert unormal bortfallsblødning, amenoré, menstruasjonsforstyrrelse, uregelmessig menstruasjon, oligomenoré og polymenoré
(10) inkludert vaginal lukt, vulvovaginalt ubehag, vulvovaginal tørrhet, vulvovaginal smerte, vulvovaginal pruritt og brennende følelse vulvovaginalt
(11) inkludert knuter i brystene og fibrocystisk brystsykdom
(12) inkludert malaise og nedsatt funksjonsstatus

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

En økt risiko for arterielle- og venøse trombotiske- og tromboemboliske hendelser, inkludert myokardinfarkt, hjerneslag, transitorisk iskemiske anfall, venetrombose og lungeemboli har blitt observert hos kvinner som bruker CHC-er, noe som diskuteres mer detaljert i pkt. 4.4.

Følgende alvorlige bivirkninger har blitt rapportert hos kvinner som bruker CHC-er, som er diskutert i pkt. 4.4. Spesielle advarsler og forsiktighetsregler:

- venøse tromboemboliske lidelser,
- arterielle tromboemboliske lidelser,
- hypertensjon,
- levertumorer,
- forekomst eller forverring av tilstander der forbindelse med bruk av CHC ikke er avgjørende: Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, epilepsi, uterusmyom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hemolytisk uremisk syndrom, kolestatisk gulsott,
- kloasma,
- akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunksjonen kan nødvendiggjøre seponering av CHC inntil markørene for leverfunksjonen går tilbake til normalt.
- Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvelig eller ervervet angioødem.

Hyppigheten av diagnostiseringen av brystkreft er noe forhøyet blant dem som bruker CHC. Ettersom brystkreft er sjelden hos kvinner under 40 år, er økningen i antall lavt i forhold til den generelle risikoen for brystkreft. Kausalitet med bruk av CHC er ukjent. For mer informasjon, se pkt. 4.3 og 4.4.

Interaksjoner

Gjennombruddsblødning og/eller sviktende prevensjon kan føre til interaksjoner med andre legemidler (enzyminduktorer) med orale prevensjonsmidler (se pkt. 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er så langt ingen erfaring med overdosering av Drovelis. På grunnlag av generell erfaring med kombinerte orale prevensjonsmidler, er symptomer som muligens kan opptre ved overdose med rosa, aktive tabletter, kvalme, oppkast og bortfallsblødning. Bortfallsblødning kan også opptre hos jenter før første menstruasjonsblødning hvis de tar dette legemiddelet ved et uhell. Det finnes ingen motgift og ytterligere behandling bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kjønnshormoner og midler med effekt på genitalia, progestogener og østrogen, faste kombinasjoner, ATC-kode: G03AA18

Virkningsmekanisme

Drovelis inneholder østrogetestetrol og progestogenet drospirenon. Estetrol er et østrogen som kun produseres under graviditet av human føtal lever.

Estetrol viser anti-gonadotrop aktivitet karakterisert av en doseavhengig reduksjon i både follikkelstimulerende hormon- (FSH) og luteiniserende hormonnivåer (LH) i serum.

Progestogenet drospirenon har progestagene, antigonadotrope, antiandrogene og milde antimineralkortikoide egenskaper og har ingen østrogen, glukokortikoid eller antiglukokortikoid aktivitet. Disse egenskapene er farmakologisk like det naturlige hormonet progesteron.

Den preventive effekten av Drovelis er basert på interaksjonen mellom ulike faktorer, der den viktigste er undertrykkelse av ovulasjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

To verdensomfattende kliniske studier ble utført, én pivotal studie i EU/Russland og en støttende studie i USA der kvinner mellom 16 og 50 år over 13 sykluser/1 år.

Følgende Pearl Index hos kvinner mellom 18 og 35 år ble funnet i den pivotale studien fra EU/Russland basert på total 14 759 sykluser der sykluser med ekstra prevensjon og sykluser uten seksuell aktivitet har blitt ekskludert:

metodesvikt: 0,26 (øvre grense 95 % konfidensintervall 0,77),

metode- og brukersvikt: 0,44 (øvre grense 95 % konfidensintervall 1,03).

Studien i USA fant høyere Pearl Index enn i studien fra EU/Russland. Det er kjent at Pearl Index for studier utført i USA, er høyere enn i EU-studier, men årsaken til avviket er ikke kjent.

I en randomisert, åpen studie viste 97 % av kvinnene i Drovelis-gruppen en tilbakevending av ovulasjon ved slutten av syklusen etter behandling.

Endometriell histologi ble undersøkt i en subgruppe av kvinner (n = 108) i én klinisk studie etter opptil 13 behandlingssykluser. Det var ingen unormale resultater.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Drovelis i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen i orale prevensjonsmidler (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Estetrol

Absorpsjon

Estetrol absorberes raskt etter inntak. Etter inntak av Drovelis, oppnås gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på 17,9 ng/ml 0,5–2 timer etter ett enkelt inntak.

Den totale eksponeringen av estetrol er lik uavhengig av matinntak. C_{maks} for estetrol reduseres med ca. 50 % etter matinntak.

Distribusjon

Estetrol bindes ikke til SHBG. Estetrol viste moderat binding til humane plasmaproteiner (45,5 % til 50,4 %) og humant serumalbumin (58,6 %), og lav binding til humant alfa-glykoprotein (11,2 %). Estetrol distribueres likt mellom røde blodceller og plasma.

In vitro-studier indikerte at estetrol er et substrat for P-gp- og BCRP-transportører. Det er imidlertid ikke sannsynlig at samtidig administrering av legemidler som påvirker virkningen av P-gp og BCRP, fører til klinisk relevant legemiddelinteraksjon med estetrol.

Biotransformasjon

Etter oral administrering gjennomgår estetrol omfattende fase 2-metabolisme for å danne glukuronid- og sulfatkonjugater. De to hovedmetabolittene estetrol-3-glukuronid og estetrol-16-glukuronid har neglisjerbar østrogenaktivitet. UGT2B7 er den dominerende UGT-isoformen som er involvert i biotransformasjonen av estetrol til et direkte glukuronid. Estetrol gjennomgår sulfatdannelse, hovedsakelig ved spesifikk østrogen-sulfotransferase (SULT1E1).

Eliminasjon

Den terminale eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) for estetrol ble observert å være rundt 24 timer under forhold ved steady-state.

Etter administrering av en enkelt oral oppløsning på 15 mg [¹⁴C] estetrol ble omtrent 69 % av den totale gjenvunne radioaktiviteten påvist i urin og 21,9 % i avføring.

Linearitet/ikke-linearitet

Når Drovelis administreres fra 1 til 5 ganger dosen, viser estetrol-plasmanivåer ikke noe relevant avvik fra doseproporsjonalitet etter én enkelt administrering samt under forhold ved steady-state.

Forhold ved steady-state

Steady-state oppnås etter 5 dager. C_{maks} for estetrol er ca. 17,9 ng/ml og oppnås 0,5–2 timer etter dosering. Gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner er 2,46 ng/ml. Akkumuleringen er svært begrenset der daglig område under kurven (AUC) ved steady-state 60 % er større enn etter én enkelt dose.

Drospirenon

Absorpsjon

Drospirenon absorberes raskt og nesten fullstendig. Etter inntak av Drovelis, nås C_{maks} på rundt 48,7 ng/ml ved rundt 1–3 timer etter flere inntak. Biotilgjengelighet er mellom 76 % og 85 %. Den totale eksponeringen av drospirenon er lik uavhengig av matinntak rundt tablettinntak av Drovelis.

Distribusjon

Drospirenon er bundet til serumalbumin og bindes ikke til SHBG eller CBG. Kun 3–5 % av de totale serumkonsentrasjonene av virkestoffet er til stede som fri steroid. Det gjennomsnittlige tilsynelatende distribusjonsvolumet for drospirenon er $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformasjon

Drospirenon er omfattende metabolisert etter oral administrasjon. Hovedmetabolittene i plasma er syreformen av drospirenon, generert ved åpning av laktoringen, og 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, dannet ved reduksjon og påfølgende sulfatdannelse. Drospirenon er også underlagt oksidativ metabolisme katalysert av CYP3A4.

Eliminasjon

Etter oral administrering av Drovelis reduseres serumnivåene for drospirenon med en terminal eliminasjonshalveringstid observert rundt 34 timer. Den metabolske hastigheten for clearance av drospirenon i serum er $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon skilles kun ut i spormengder i uendret form. Metabolittene for drospirenon skilles ut med avføring og urin i en utskillelshastighet på rundt 1,2 til 1,4. $t_{1/2}$ for utskillelse av metabolitt med urin og avføring er rundt 40 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Drospirenon-plasmanivåer viser ingen relevante avvik fra doseproporsjonalitet over doseområdet 3–15 mg, etter én enkelt administrering samt under forhold ved steady-state.

Forhold ved steady-state

Forhold ved steady-state oppnås etter 10 dager. C_{maks} for drospirenon på rundt 48,7 ng/ml oppnås etter rundt 1–3 timer etter dosering. Gjennomsnittskonsentrasjonen under forhold ved steady-state over en 24-timers doseringsperiode er ca. 22 ng/ml. Akkumuleringen er svært begrenset med daglig AUC der forhold ved steady-state er 80 % større enn etter én enkelt dose.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen studier ble utført for å evaluere effekten av nyresykdom på farmakokinetikken til estetrol. I en studie utført med drospirenon 3 mg alene administrert oralt i 14 dager, var steady-state serumnivåer for drospirenon hos kvinner med mild nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance (CL_{cr}) = 50–80 ml/min) sammenlignbare med kvinnene med normal nyrefunksjon. Serumnivåene for drospirenon var i gjennomsnitt 37 % høyere hos kvinner med moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} = 30–50 ml/min) sammenlignet med kvinnene med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen studier ble utført for å evaluere effekten av leversykdom på farmakokinetikken til estetrol. I en enkeltdosestudie ble oral clearance av drospirenon (CL/F) redusert med ca. 50 % hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med de med normal leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til estetrol og drospirenon hos postmenarke kvinnelige ungdommer (under 16 år) etter inntak av Drovelis har ikke blitt undersøkt.

Andre spesielle populasjoner

Etniske grupper

Det er ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til estetrol eller drospirenon mellom japanske og kaukasiske kvinner etter administrering av en enkeltdose med Drovelis.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering med estetrol, drospirenon eller i kombinasjon har indikert forventede østrogene og gestagene effekter.

Ved eksponering som overstiger eksponeringen hos brukere av Drovelis (~27 ganger for estetrol og ~3,5 ganger drospirenon), ble det observert ventrikulære histologiske forandringer, uten kliniske effekter, hos aper etter gjentatt administrering av kombinasjonen.

Studier på reproduksjonstoksisitet hos rotter og kanin utført med estetrol har vist embryotoksiske og føtotoksiske effekter hos dyr ved kliniske relevante eksponeringer. Effektene kan være avhengige av uterotoniske effekter sent i svangerskapet.

Genotoksisitets- og karsinogenitetsstudier ble ikke utført med kombinasjonen. Estetrol og drospirenon anses ikke å være genotoksisk. Imidlertid er det velkjent at gonadale steroider, på grunn av deres hormonelle effekt, kan fremme veksten av visse hormonavhengige vev og svulster.

Studier av miljørisikovurderinger med drospirenon har vist at drospirenon kan utgjøre en risiko for det akvatiske miljøet (se pkt. 6.6). Studier av miljørisikovurderinger med estetrol, inkludert utvidet éngenerasjons reproduksjonstest hos japansk risfisk, indikerte at forventet miljøeksponering overfor estetrol ikke vil påvirke det akvatiske økosystemet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Rosa, aktive filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Natriumstivelsesglykolat

Maisstivelse

Povidon K30

Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdrasjering

Hypromellose (E464)

Hydroksypropylcellulose (E463)

Talkum (E553b)

Bomullsfrøolje, hydrogenert

Titandioksid (E171)

Jernoksid, rødt (E172)

Hvite filmdrasjerte placebotabletter

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdrasjering

Hypromellose (E464)

Hydroksypropylcellulose (E463)

Talkum (E553b)

Bomullsfrøolje, hydrogenert

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Transparent PVC/aluminium-blisterpakning som inneholder 28 filmdrasjerte tabletter (24 rosa, aktive tabletter og 4 hvite placebotabletter) i en kartong med oppbevaringspose for etui og 1, 3, 6 eller 13 selvklebende etikett(er) med ukedager.

Pakningsstørrelser: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) og 364 (13 × 28) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Legemidler som inneholder drospirenon kan utgjøre en miljørisiko (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1547/001
EU/1/21/1547/002
EU/1/21/1547/003
EU/1/21/1547/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. mai 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Tyskland

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

Mithra Pharmaceuticals CDMO SA
Zoning de l'arbre Saint-Michel
Rue de l'Expansion 57
4400 Flémalle
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før Drovelis lanseres i hvert medlemsland skal innehaveren av markedsføringstillatelsen og nasjonal kompetent myndighet bli enige om innholdet og formatet til informasjonsmateriellet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og andre aspekter i programmet. Informasjonsmateriellet skal gi veiledning i hvordan man kan redusere risikoen for tromboemboliske hendelser.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at i hvert medlemsland der Drovelis markedsføres, skal alt helsepersonell og alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive, utlevere eller bruke legemidlet, ha tilgang til:

- Forskriverens sjekkliste
- Informasjonskort for kvinner

Forskriverens sjekkliste skal ha som mål å innlede en samtale mellom forskriveren og kvinnen for å vurdere om hun er egnet til å få Drovelis, spesielt med tanke på om det finnes kontraindikasjoner eller risikofaktorer for tromboemboliske hendelser.

Forskriverens sjekkliste skal inneholde følgende hovedpunkter:

- punkter som skal dekkes under konsultasjonen (risiko for tromboembolisme med CHC, effekten av iboende risikofaktorer, være oppmerksom på tegn og symptomer på trombose)
- sjekkliste for kontraindikasjoner
- sjekkliste for risikofaktorer
- påminnelse om å informere kvinner om situasjoner der risikoen for tromboembolisme er høyere og be kvinner informere helsepersonell om at de bruker CHC.

Informasjonskortet for kvinner gis som en del av produktemballasjen. Teksten på denne er inkludert i Vedlegg III. Informasjonskortet for kvinner har som mål å gi kvinner informasjon om risikoen for tromboembolisme forbundet med kombinerte prevensjonspiller, kjente risikofaktorer samt tegn og symptomer på venøs og arteriell tromboembolisme og vektlegge viktigheten av tidlig deteksjon av eventuell tromboembolisk hendelse.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Drovelis 3 mg/14,2 mg filmdrasjerte tabletter
drospirenon/estetrol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver rosa, aktive tablett inneholder 3 mg drospirenon og estetrolmonohydrat tilsvarende 14,2 mg estetrol.
Hver hvite (inaktiv) placebotablett inneholder ikke virkestoffer.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktosemonohydrat. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjerte tabletter

28 (1x28) filmdrasjerte tabletter
84 (3x28) filmdrasjerte tabletter
168 (6x28) filmdrasjerte tabletter
364 (13x28) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest, Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1547/001
EU/1/21/1547/002
EU/1/21/1547/003
EU/1/21/1547/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Drovelis

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Drovelis 3 mg/14,2 mg tabletter
drospirenon/estetrol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gedeon Richter Plc.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Start
1 → 2 → 3 → 4 → 5 → ... → 28

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ ETIKETT**ETIKETT**

Velg etiketten for dagen som starter med den første dagen for pilleinntaket, og plasser den i rammen foran på blisterbrettet på «⇔»-symbolet.

Hver dag skal komme på linje med radene med piller.

Hvis du glemmer en pille, kan du se pakningsvedlegget.

Ma.	Ti.	On.	To.	Fr.	Lø.	Sø.
Ti.	On.	To.	Fr.	Lø.	Sø.	Ma.
On.	To.	Fr.	Lø.	Sø.	Ma.	Ti.
To.	Fr.	Lø.	Sø.	Ma.	Ti.	On.
Fr.	Lø.	Sø.	Ma.	Ti.	On.	To.
Lø.	Sø.	Ma.	Ti.	On.	To.	Fr.
Sø.	Ma.	Ti.	On.	To.	Fr.	Lø.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INFORMASJONSKORT FOR KVINNER

INFORMASJONSKORT FOR KVINNER

VIKTIG INFORMASJON OM DROVELIS OG RISIKO FOR BLODPROPP

Alle kombinerte prevensjonsmidler som Drovelis, øker risikoen for blodpropp. Den generelle risikoen for blodpropp på grunn av Drovelis er liten, men blodpropper kan være alvorlige og kan i svært sjeldne tilfeller til og med være dødelige.

Det er svært viktig at du gjenkjenner når du kan ha forhøyet risiko for blodpropp, hvilke tegn og symptomer du må se etter og hva du må gjøre.

I hvilke situasjoner er risikoen for blodpropp høyest?

- i løpet av det første året du bruker Drovelis (inkludert om du gjenopptar bruk etter en pause på 4 uker eller mer)
- hvis du er svært overvektig
- hvis du er eldre enn 35 år
- hvis du har et familiemedlem som har hatt blodpropp i relativt ung alder (f.eks. under 50 år)
- hvis du har født i løpet av de siste ukene

Hvis du røyker og er over 35 år, anbefales du på det sterkeste å slutte å røyke eller bruke en ikke-hormonell metode som prevensjonsmiddel.

Søk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du opplever noen av de følgende symptomene:

- Alvorlig smerte eller hevelse i et av beina som kan være ledsaget av ømhet, varme eller endringer i hudfargen, som blek, rød eller blå. Du kan oppleve **dyp venetrombose**.
- Plutselig uforklarlig kortpustethet eller rask pusting, alvorlige smerter i brystet som kan øke med dyp pusting, plutselig hoste uten en åpenbar årsak (som kan få opp blod). Du kan oppleve en alvorlig komplikasjon av dyp venetrombose som heter **lungeemboli**. Dette skjer hvis blodproppen beveger seg fra benet til lungene.
- Brystsmerter, ofte akutte, men noen ganger bare ubehag, trykk, tunghet, ubehagsfølelse i øvre del av kroppen som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen sammen med en følelse av metthet forbundet med fordøyelsesbesvær eller kvalningsfølelse, svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet. Du kan oppleve et **hjerteinfarkt**.
- Svakhet eller nummenhet i ansiktet, armen eller benet, spesielt på den ene siden av kroppen, problemer med å snakke eller forstå, plutselig forvirring, plutselig tap av syn eller tåkesyn, alvorlig hodepine/migræne som er verre enn normalt. Du kan oppleve et **hjerneslag**.

Se etter symptomer på blodpropp, spesielt hvis du:

- nettopp har hatt en operasjon
- har vært sengeliggende i en lang periode (f.eks. på grunn av skade eller sykdom, eller hvis du har benet i gips)
- har reist langt (mer enn omtrent 4 timer)

Husk å fortelle legen din, sykepleier eller kirurg at du tar Drovelis hvis du:

- skal opereres eller har blitt operert
- er i en situasjon hvor helsepersonell spør deg om du tar noen legemidler

For mer informasjon kan du lese medfølgende pakningsvedlegg eller gå til [NCA-nettadresse].

Hvis du mistenker at du har en bivirkning forbundet med bruken av CHC, kan du rapportere dette til helsepersonell eller i henhold til nasjonale rapporteringskrav.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Drovelis 3 mg/14,2 mg filmdrasjerte tabletter drospirenon/estetrol

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Viktige ting å vite om kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (CHC-er):

- De er én av de mest pålitelige reversible prevensjonsmetodene hvis de brukes riktig.
- De gir en noe økt risiko for å få blodpropp i vener og arterier, spesielt det første året eller ved gjenoppstart av et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel etter en pause på 4 uker eller mer.
- Vær oppmerksom og kontakt legen hvis du tror du kan ha symptomer på blodpropp (se avsnitt 2 «Blodpropper»).

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Drovelis er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Drovelis
3. Hvordan du bruker Drovelis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Drovelis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Drovelis er og hva det brukes mot

Drovelis er en prevensjonspille som brukes for å hindre graviditet.

- De 24 rosa, filmdrasjerte tablettene er aktive tabletter som inneholder en liten mengde med to forskjellige kvinnelige kjønnshormoner, nemlig estetrol og drospirenon.
- De 4 hvite, filmdrasjerte tablettene er inaktive tabletter som ikke inneholder hormoner, og som kalles placebotabletter.
- Prevensjonspiller som inneholder to forskjellige hormoner, som Drovelis, kalles «kombinasjonspiller». De samarbeider for å hindre egglosning (at et egg frigjøres fra eggstokken) og for å redusere muligheten for at et frigjort egg blir befruktet og at du blir gravid.

2. Hva du må vite før du bruker Drovelis

Generelle merknader

Før du begynner å ta Drovelis, bør du lese informasjonen om blodpropper i avsnitt 2. Det er spesielt viktig å lese om symptomene på blodpropp – se avsnitt 2 «Blodpropper».

Før du kan begynne å ta Drovelis, vil legen stille deg noen spørsmål om sykehistorien din og dine nærmeste. Legen vil også måle blodtrykket ditt og, avhengig av din personlige situasjon, kanskje også utføre noen andre tester.

I dette pakningsvedlegget beskrives flere situasjoner der du bør slutte å ta p-pillen, eller der p-pillens pålitelighet kan være redusert. I slike situasjoner bør du ikke ha samleie, eller du bør ta ekstra ikke-hormonelle preventive forholdsregler, f.eks. bruke kondom eller annen barrieremetode. Ikke bruk metoder basert på syklus eller temperatur. Disse metodene kan være upålitelige, fordi p-pillen forandrer de vanlige endringene i kroppstemperaturen og i slimhinnen i livmorhalsen som forekommer i løpet av menstruasjonssyklusen.

Drovelis, på linje med andre hormonelle prevensjonsmidler, beskytter ikke mot hiv-infeksjon (humant immunsviktvirus, aids) eller andre seksuelt overførbare sykdommer.

Bruk ikke Drovelis

Du skal ikke bruke Drovelis hvis du har noen av tilstandene som er oppført nedenfor. Hvis du har noen av tilstandene som er oppført nedenfor, må du fortelle det til legen din. Legen din vil drøfte andre prevensjonsmidler som vil være mer passende for deg.

- hvis du har (eller har hatt) en blodpropp i et blodkar i bena (dyp venetrombose, DVT), lungene (lungeemboli, LE) eller i andre organer,
- hvis du vet at du har en sykdom som påvirker blodets koagulering – for eksempel, protein C-mangel, protein S-mangel, antitrombin-III-mangel, faktor V Leiden eller antifosfolipidantistoffer,
- hvis du trenger en operasjon eller hvis du ikke blir sengeliggende i en lengre periode (se avsnittet «Blodpropper»),
- hvis du noensinne har hatt et hjerteinfarkt eller et hjerneslag,
- hvis du har (eller noensinne har hatt) angina pectoris (hjertekrampe – en tilstand som forårsaker alvorlig brystsmerte og som kan være første tegn på hjerteinfarkt) eller transitorisk iskemisk anfall (TIA – midlertidige symptomer på hjerneslag),
- hvis du har noen av de følgende sykdommene som kan øke risikoen din for en blodpropp i arteriene:
 - alvorlig diabetes med blodkarskade,
 - svært høyt blodtrykk,
 - et svært høyt nivå av fettstoffer i blodet (kolesterol eller triglyserider),
 - en tilstand kjent som hyperhomocysteinemi,
- hvis du har (eller noen gang har hatt) en type migrene som kalles «migrene med aura»,
- hvis du har (eller noen gang har hatt) en svulst i leveren (godartet eller ondartet),
- hvis du har (eller noen gang har hatt) en leversykdom, og leveren fortsatt ikke fungerer normalt,
- hvis nyrene dine ikke fungerer som de skal (nyresvikt),
- hvis du har (eller noen gang har hatt) eller hvis det mistenkes at du har brystkreft eller kreft i kjønnsorganene,
- hvis du har uforklarlig vaginal blødning,
- hvis du er allergisk overfor estetrol eller drospirenon, eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Hvis noen av disse tilstandene inntreffer for første gang mens du bruker Drovelis, skal du umiddelbart slutte å ta den og snakke med legen. I mellomtiden må du bruke et ikke-hormonelt prevensjonsmiddel. Se også «Generelle merknader» i avsnitt 2 ovenfor.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Drovelis.

Når skal du kontakte legen din?

Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart

- Hvis du merker mulige tegn på en blodpropp som kan bety at du lider av en blodpropp i benet (dvs. dyp venetrombose), en blodpropp i lungen (dvs. lungeemboli), et hjerteinfarkt eller hjerneslag (se avsnittet «Blodpropper» nedenfor).

For en beskrivelse av symptomene på disse alvorlige bivirkningene kan du gå til «Hvordan oppdage en blodpropp».

Fortell legen din hvis noen av de følgende tilstandene gjelder deg

Hvis tilstanden utvikler seg eller blir verre mens du bruker Drovelis, må du også fortelle legen om det:

- hvis en nær slektning har eller noen gang har hatt brystkreft,
- hvis du har arvelig eller ervervet angioødem. Legemidler som inneholder østrogener, kan fremkalle eller forverre symptomer på angioødem. Snakk med lege umiddelbart hvis du opplever symptomer på angioødem, f.eks. hevelser i ansikt, tunge og/eller svelg og/eller problemer med å svelge, eller utslett, sammen med pusteproblemer,
- hvis du har en leversykdom eller sykdom i galleblæren,
- hvis du har diabetes,
- hvis du har depresjon,
- hvis du har epilepsi (se avsnitt 2 «Andre medisiner og Drovelis»),
- hvis du har Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt (kronisk inflammatorisk tarmsykdom),
- hvis du har systemisk lupus erythematosus (SLE – en sykdom som påvirker det naturlige forsvarssystemet),
- hvis du har hemolytisk uremisk syndrom (HUS – en forstyrrelse i blodets koagulasjon som fører til nyresvikt),
- hvis du har sigdcelleanemi (en arvelig sykdom i de røde blodcellene),
- hvis du har forhøyede nivåer av fett i blodet (hypertriglyseridemi) eller en i familien din har en sykehistorie med denne tilstanden. Hypertriglyseridemi har blitt assosiert med en økt risiko for å utvikle pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen),
- hvis du trenger en operasjon eller blir sengeliggende i en lengre periode (se avsnitt 2 «Blodpropper»),
- hvis du nettopp har født, har du en økt risiko for blodpropper. Du bør spørre legen din hvor raskt etter fødselen du kan begynne å bruke Drovelis,
- hvis du har en betennelse i blodårene under huden (overfladisk tromboflebit),
- hvis du har åreknuter,
- hvis du har eller noen gang har hatt kloasma (en misfarging av huden, spesielt i ansiktet eller på halsen, også kjent som «graviditetsflekker»). Hvis dette er tilfelle, må du unngå direkte eksponering for sol og ultrafiolette stråler.
- hvis du har en sykdom som først dukket opp i løpet av graviditet eller tidligere bruk av kjønnshormoner (f.eks. hørselstap, en blodsykdom som heter porfyri, hudutslett med blemmer i løpet av graviditet (svangerskapsherpes), en nervesykdom som fører til plutselige kroppsbevegelser (Sydenhams chorea)).

BLODPROPPER

Bruk av et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel, f.eks. Drovelis, øker risikoen for å utvikle en blodpropp sammenlignet med å ikke bruke det. I sjeldne tilfeller kan en blodpropp blokkere blodårer og forårsake alvorlige problemer.

Blodpropper kan utvikles

- i venene (referert til som «venøs trombose», «venøs tromboembolisme» eller VTE)
- i arteriene (referert til som «arteriell trombose», «arteriell tromboembolisme» eller ATE).

Det er ikke alltid man blir helt frisk etter blodpropper. I noen sjeldne tilfeller kan det gi alvorlige varige effekter eller i svært sjeldne tilfeller kan det være dødelig.

Det er viktig å huske at den totale risikoen for en skadelig blodpropp på grunn av Drovelis er liten.

SLIK GJENKJENNER DU EN BLODPROPP

Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever noen av følgende tegn eller symptomer.

Opplever du noen av disse tegnene?	Hva lider du muligens av?
<ul style="list-style-type: none"> - hevelse i ett ben eller langs en vene i benet eller foten, spesielt når den ledsages av: <ul style="list-style-type: none"> - smerte eller ømhet i benet som kun kjennes når du står eller går - økt varme i det berørte benet - endring i hudfargen på benet, f.eks. det blir blekt, rødt eller blått 	Dyp venetrombose (blodpropp i benet)
<ul style="list-style-type: none"> - plutselig uforklarlig kortpustethet eller rask pust, - plutselig hoste uten en åpenbar årsak, som kan føre til at blod hostes opp, - skarpe brystmerter som kan øke ved dype åndedrag, - alvorlig ørhet eller svimmelhet, - raske eller uregelmessige hjerteslag, - alvorlige magesmerter. <p>Hvis du er usikker, må du snakke med en lege, ettersom symptomer som hosting eller kortpustethet, kan forveksles med en mildere tilstand som en luftveisinfeksjon (f.eks. en «vanlig forkjølelse»).</p>	Lungeemboli (blodpropp i lungene)
<p>Symptomer som oftest oppstår i ett øye:</p> <ul style="list-style-type: none"> - umiddelbart synstap eller smertefritt tåkesyn som kan utvikle seg til synstap. 	Retinal venetrombose (blodpropp i øyet)
<ul style="list-style-type: none"> - brystmerter, ubehag, trykk, tungtetsfølelse, - følelse av klemming eller fylde i brystet, armen eller under brystbenet, - metthetsfølelse, dårlig fordøyelse eller kvalningsfølelse, - ubehag i overkroppen som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen og magen, - svetting, kvalme, oppkast eller svimmelhet, - ekstrem svakhet, angst eller kortpustethet, - raske eller uregelmessige hjerteslag. 	Hjerteinfarkt
<ul style="list-style-type: none"> - plutselig svakhet eller nummenhet i ansiktet, armen eller benet, spesielt på én side av kroppen, - plutselig forvirring, problemer med å snakke eller forstå, - plutselig problemer med å se på ett eller begge øynene, - plutselig problemer med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon, - plutselig alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak, - tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall. <p>Noen ganger kan symptomene på hjerneslag være korte med en nesten umiddelbar og full bedring, men du bør likevel oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart, ettersom du kan være i faresonen for å få et nytt slag.</p>	Slag
<ul style="list-style-type: none"> - hevelse og lett blå misfarging av en ekstremitet, 	Blodpropper som blokkerer

- alvorlige magesmerter (akutt abdomen).

andre blodkar

BLODPROPPER I EN VENE

Hva kan skje om det dannes seg en blodpropp i en vene?

- Bruken av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler har blitt forbundet med en økt risiko for blodpropper i en vene (venøs trombose). Disse bivirkningene er imidlertid sjeldne. De oppstår hyppigst i løpet av det første året man bruker et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel.
- Hvis det dannes en blodpropp i en vene i benet eller foten, kan det forårsake en dyp venetrombose (DVT).
- Hvis en blodpropp forflytter seg fra foten og havner i lungene, kan den forårsake lungeemboli.
- Svært sjelden kan en blodpropp dannes i en vene i et annet organ, f.eks. øyet (retinal venetrombose).

Når er det høyest risiko for å utvikle en blodpropp i en vene?

Risikoen for å utvikle en blodpropp i en vene er høyest i løpet av det første året man bruker kombinert hormonelt prevensjonsmiddel for første gang. Risikoen kan også være høyere hvis du begynner å ta et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel på nytt (det samme legemidlet eller et annet legemiddel) etter en pause på 4 uker eller mer.

Etter det første året blir risikoen mindre, men den er alltid litt høyere enn om du ikke brukte et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel.

Når du slutter å ta Drovelis, går risikoen for blodpropp tilbake til normalt etter noen få uker.

Hva er risikoen for å utvikle en blodpropp?

Risikoen avhenger av din naturlige risiko for VTE og typen kombinert prevensjonsmiddel som du tar. Den totale risikoen for blodpropp i benet eller lungene (DVT eller LE) med Drovelis er liten.

- Av 10 000 kvinner som ikke bruker noe kombinert hormonelt prevensjonsmiddel, og som ikke er gravid, vil rundt 2 utvikle en blodpropp i løpet av ett år.
- Av 10 000 kvinner som bruker et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholder lavdose etinyløstradiol (< 50 mikrogram etinyløstradiol) kombinert med levonorgestrel, noretisteron eller norgestimant, vil rundt 5–7 utvikle blodpropp i løpet av ett år.
- Det er ennå ikke kjent hvordan risikoen for blodpropp med Drovelis er sammenlignet med risikoen med et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholder levonorgestrel.

Risikoen for å få blodpropp vil variere i henhold til din personlige medisinske historikk (se «Faktorer som øker risikoen for blodpropp» under).

	Risiko for å utvikle blodpropp i løpet av et år
Kvinner som ikke bruker et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som p-pille/plaster/vaginalring og ikke er gravide	Rundt 2 av 10 000 kvinner
Kvinner som bruker en kombinert hormonell prevensjonspille som inneholder lavdose etinyløstradiol (< 50 mikrogram etinyløstradiol) kombinert med levonorgestrel, noretisteron eller norgestimant	Rundt 5–7 av 10 000 kvinner
Kvinner som bruker Drovelis	Foreløpig ikke kjent

Faktorer som øker risikoen for blodpropp i en vene

Risikoen for å få blodpropp med Drovelis er liten, men enkelte tilstander vil øke risikoen. Din risiko er høyere:

- hvis du er veldig overvektig (kroppsmasseindeks eller BMI på over 30 kg/m²),
- hvis én i din nærmeste familie har hatt en blodpropp i benet, lungene eller et annet organ i ung alder (f.eks. under ca. 50 år). I dette tilfellet kan du ha en arvelig blodkoagulerings sykdom,

- hvis du må opereres, eller hvis du blir sengeliggende i en lengre periode på grunn av skade eller sykdom, eller du har gips på benet. Bruken av Drovelis må kanskje stoppes flere uker før operasjonen eller mens du er mindre mobil. Hvis du må stoppe å bruke Drovelis, må du spørre legen om når du kan begynne å bruke det igjen.
- etter hvert som du blir eldre (spesielt over 35 år),
- hvis du har født for mindre enn noen uker siden.

Risikoen for å utvikle blodpropp øker jo flere tilstander du har.

Flytur (> 4 timer) kan midlertidig øke risikoen for blodpropp, spesielt hvis du har noen av de andre oppførte faktorene.

Det er viktig å fortelle det til legen hvis du har noen av disse tilstandene, selv om du er usikker. Det kan hende at legen din bestemmer at du må slutte å ta Drovelis.

Hvis noen av de ovennevnte tilstandene endres mens du bruker Drovelis, for eksempel at et nært familiemedlem får en trombose uten kjent årsak, eller du legger på deg mye, må du fortelle det til legen din.

BLODPROPPER I EN ARTERIE

Hva kan skje om det danner seg en blodpropp i en arterie?

En blodpropp i en arterie, kan på samme måte som en blodpropp i en vene forårsake alvorlige problemer. Den kan for eksempel forårsake et hjerteinfarkt eller et slag.

Faktorer som øker risikoen for blodpropp i en arterie

Det er viktig å merke seg at risikoen for hjerteinfarkt eller slag på grunn av Drovelis er veldig liten, men kan øke:

- med økende alder (over 35 år),
- **hvis du røyker.** Når du bruker et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som Drovelis, anbefales det at du slutter å røyke. Hvis du ikke klarer å slutte å røyke og du er eldre enn 35 år, kan det hende at legen din råder deg til å bruke en annen type prevensjonsmiddel,
- hvis du er overvektig,
- du har høyt blodtrykk,
- hvis et nært familiemedlem har hatt hjerteinfarkt eller slag i ung alder (yngre enn 50 år). I dette tilfellet kan du også ha forhøyet risiko for å få hjerteinfarkt eller slag,
- hvis du eller noen i din nærmeste familie har et høyt nivå av fettstoffer i blodet (kolesterol eller triglyserider),
- hvis du har migrene, spesielt migrene med aura,
- hvis du har problemer med hjertet (klaffefeil, forstyrrelser i hjerterytmen kalt atrieflimmer),
- hvis du har diabetes.

Hvis du har mer enn én av disse tilstandene eller hvis noen av dem er spesielt alvorlige, kan risikoen for å utvikle blodpropp være enda høyere.

Hvis noen av de ovennevnte tilstandene endres mens du bruker Drovelis, f.eks. hvis du begynner å røyke eller et nært familiemedlem får en trombose uten kjent årsak, eller du legger på deg mye, må du fortelle det til legen din.

Kreft

Brystkreft har blitt observert noe oftere hos kvinner som bruker kombinasjonspiller, men det er ikke kjent om dette skyldes behandlingen. Det kan for eksempel være at det oppdages flere svulster hos kvinner som bruker kombinasjonspiller fordi de oftere undersøkes av legen. Etter at du har sluttet å bruke kombinasjonspiller, reduseres den økte risikoen gradvis. Det er viktig å sjekke brystene dine jevnlig, og du må kontakte legen din hvis du kjenner en klump. Du må også fortelle det til legen din hvis en nær slektning har eller noen gang har hatt brystkreft (se avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler»).

I sjeldne tilfeller har det blitt rapportert om godartede (ikke kreft) leversvulster, og i enda færre tilfeller ondartede (kreft) leversvulster hos p-pillebrukere. Kontakt legen din hvis du har uvanlig sterke magesmerter.

Livmorhalskreft er forårsaket av en infeksjon med humant papillomavirus (HPV). Det har blitt rapportert å oppstå oftere hos kvinner som bruker p-pillen i mer enn 5 år. Det er ukjent om dette funnet skyldes bruk av hormonelle prevensjonsmidler eller andre faktorer, som f.eks. forskjell i seksuell adferd.

Psykiatriske lidelser

Enkelte kvinner som bruker hormonelle prevensjonsmidler, inkludert Drovelis, har rapportert om depresjon eller nedstemthet. Depresjon kan være alvorlig og kan noen ganger føre til selvmordstanker. Hvis du opplever humørførandringer og symptomer på depresjon, må du kontakte legen din for å få videre medisinske råd så snart som mulig.

Blødning mellom menstruasjoner

Menstruasjonen din vil vanligvis starte mens du tar de hvite placebotablettene i Drovelis-pakken. I løpet av de første månedene du tar Drovelis, kan du få uventet blødning (blødning utenom placebotablettedagene). Denne blødningen er hovedsakelig mild og krever vanligvis ikke bind. Hvis denne blødningen forekommer i mer enn noen måneder, eller hvis den starter etter noen måneder, må legen din finne årsaken til dette.

Dette må du gjøre hvis du ikke får blødning i løpet av placebotablettedagene

Hvis du har tatt alle de rosa, aktive tablettene riktig, ikke har hatt oppkast eller alvorlig diaré og du ikke har tatt noen andre medisiner, er det svært lite sannsynlig at du er gravid. Fortsett å ta Drovelis som vanlig.

Hvis du ikke har tatt alle tablettene på riktig måte eller hvis forventet blødning ikke skjer to ganger på rad, kan det hende du er gravid. Kontakt legen din umiddelbart. Begynn kun på neste brett hvis du er sikker på at du ikke er gravid. Se også under avsnitt 3 «Hvis du kaster opp eller har alvorlig diaré» eller under avsnitt 2 «Andre legemidler og Drovelis».

Barn og ungdom

Drovelis er kun tiltenkt etter at første menstruasjonsperiode inntreffer. Det finnes ikke data på effekt og sikkerhet hos ungdom under 16 år.

Andre legemidler og Drovelis

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Du må også fortelle andre eventuelle leger eller tannleger som forskriver andre legemidler (eller apoteket) at du bruker Drovelis. De kan fortelle deg om du trenger å ta ytterligere prevensjonsforebyggende forholdsregler (for eksempel bruke kondom), og i så fall hvor lenge, eller om bruken av et annet legemiddel du trenger må endres.

Enkelte legemidler kan påvirke blodnivået til Drovelis og kan gjøre den mindre effektiv når det gjelder å hindre graviditet, eller de kan forårsake uventet blødning. Dette inkluderer legemidler som brukes til behandling av:

- epilepsi (f.eks. barbiturater, karbamazepin, fenytoin, primidon, felbamat, okskarbazepin, topiramal),
- tuberkulose (f.eks. rifampicin),
- hiv og hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) (f.eks. såkalt proteasehemmere og ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere som ritonavir, nevirapin, efavirenz),
- soppinfeksjoner (f.eks. griseofulvin),
- høyt blodtrykk i blodårene i lungene (f.eks. bosentan).

Naturlegemidlet johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan også hindre Drovelis i å virke som det skal. Hvis du vil bruke naturlegemidler som inneholder johannesurt mens du allerede bruker Drovelis, bør du først kontakte legen din.

Hvis du tar disse legemidlene eller naturlegemidlene som kan gjøre Drovelis mindre effektiv, må du også bruke en barriereprevensjon. Barrieremetoden må brukes hele tiden under samtidig medisinbehandling og i 28 dager etter at behandlingen er avsluttet. Hvis den samtidige medisinbehandlingen går utover slutten av de rosa, aktive tablettene i den nåværende pakningen, må de hvite placebotablettene kastes og neste pakke med Drovelis bør startes med en gang.

Hvis langvarig behandling med de ovennevnte legemidlene er nødvendig, må du bruke ikke-hormonelle prevensjonsmetoder. Spør legen eller apoteket om råd.

Drovelis kan påvirke effekten av andre legemidler, f.eks.:

- ciklosporin (legemiddel som brukes til behandling for å forhindre organavstøtning etter transplantasjon),
- lamotrigin (legemiddel som brukes til behandling av epilepsi).

HCV-kombinasjonens terapeutiske regime ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin samt behandlingen med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir kan forårsake økninger i blodprøveresultatene for leverfunksjonen (økninger i leverenzymet ALAT) hos kvinner som bruker CHC som inneholder etinyløstradiol. Drovelis inneholder estetrol i stedet for etinyløstradiol. Det er ikke kjent om en økning i leverenzymet ALAT kan forekomme når Drovelis brukes sammen med disse kombinasjonsbehandlingene mot HCV. Legen vil gi deg råd om dette.

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

Laboratorietester

Hvis du skal ta noen blod- eller urinprøver, må du fortelle legen din at du bruker Drovelis, da det kan påvirke resultatene av noen tester.

Inntak av Drovelis sammen med mat og drikke

Drovelis kan tas både med og uten mat, om nødvendig med en liten mengde vann.

Graviditet og amming

Drovelis må ikke brukes av kvinner som er gravide, eller som tror de kan være gravide.

Hvis du blir gravid mens du bruker Drovelis, må du umiddelbart slutte å ta Drovelis og kontakte legen din.

Hvis du ønsker å bli gravid, kan du slutte å ta Drovelis når som helst (se avsnitt 3 «Hvis du slutter med Drovelis»).

Det anbefales ikke å bruke Drovelis under amming. Hvis du ønsker å bruke p-pillen mens du ammer, må du kontakte legen din.

Kjøring og bruk av maskiner

Drovelis har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Drovelis inneholder laktose og natrium

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Den rosa, aktive tablettene inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Drovelis

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Når og hvordan du skal ta tablettene

Blisterpakningen med Drovelis inneholder 28 filmdrasjerte tabletter: 24 rosa, aktive tabletter med virkestoff (nummer 1–24) og 4 hvite placebotabletter uten virkestoff (nummer 25–28).

Hver gang du starter en ny blisterpakning med Drovelis, tar du den rosa, aktive tablett med nr. 1 (se «Start»). Fra de 7 klistremerkene merket med dager, velger du den som begynner med den dagen du starter. Hvis du for eksempel starter på en onsdag, bruker du klistremerket som starter med «On.». Plasser det i rammen foran på blisterpakningens brett på «⇌»-symbolet. Hver dag skal komme på linje med en ny rad med piller. Dette gjør at du kan sjekke om du har tatt din daglige tablett.

Ta én tablett hver dag til omtrent samme tid, med litt vann om nødvendig.

Følg retningen til pilene på blisterpakningen, ta så de rosa, aktive tablettene først og deretter de hvite placebotablettene.

Menstruasjonen din starter i løpet av de 4 dagene du bruker de hvite placebotablettene (såkalt bortfallsblødning). Vanligvis vil den starte 2 til 4 dager etter det siste rosa, aktive tablett-inntaket og er kanskje ikke ferdig før neste blisterpakning påbegynnes.

Begynn å ta den neste blisterpakningen umiddelbart etter den siste hvite placebotabletten, selv om menstruasjonen ikke er ferdig. Dette betyr at du alltid vil starte på en ny blisterpakning på den samme ukedagen og også at du får menstruasjon omtrent de samme dagene hver måned.

Noen brukere har kanskje ikke menstruasjon hver måned under inntaket av de hvite placebotablettene. Hvis du har tatt Drovelis hver dag i henhold til disse instruksjonene, er det usannsynlig at du er gravid.

Begynne på din første pakke med Drovelis

Hvis du ikke har brukt et prevensjonsmiddel med hormoner i den forrige måneden

Start med Drovelis på den første dagen i syklusen (den første dagen i menstruasjonen). Hvis du begynner å bruke Drovelis den første dagen av menstruasjonen, er du umiddelbart beskyttet mot graviditet.

Du kan også begynne på dag 2–5 i syklusen, men da må du bruke ekstra beskyttende tiltak (for eksempel kondom) de første 7 dagene av tablettinntaket.

Bytte fra et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel, eller kombinert prevensjonsmiddel som vaginalring eller plaster

Du bør helst starte med Drovelis dagen etter at du har tatt den siste aktive tablett (den siste tablett som inneholder virkestoffene) av den tidligere p-pillen, men senest dagen etter tablettfrie dager på den tidligere p-pillen (eller etter den siste inaktiv tablett av den tidligere p-pillen). Følg rådet fra legen din når du bytter fra et kombinert prevensjonsmiddel med vaginalring eller plaster.

Kun bytte fra en progestogenmetode (bare progestogenpille, injeksjon, implantat eller en progestogenfrigjørende intrauterin enhet [IUD])

Du kan bytte fra progestogenpillen hvilken som helst dag (fra et implantat eller en IUD på dagen for fjerning, fra et injeksjonsapparat når neste injeksjon skal gjøres), men i alle disse tilfellene må du bruke ekstra beskyttelse (for eksempel kondom) de første 7 dagene etter tablettinntaket.

Etter en spontan eller provosert abort

Følg legens råd.

Etter fødsel

Du kan begynne med Drovelis mellom 21 og 28 dager etter fødsel. Hvis du starter senere enn dag 28, må du bruke en barrieremetode (for eksempel et kondom) i løpet av de første 7 dagene du bruker Drovelis. Hvis du, etter en fødsel, har hatt samleie før du starter med Drovelis, må du først forsikre deg om at du ikke er gravid eller vente til neste menstruasjon.

Hvis du ammer og ønsker å starte med Drovelis (igjen) etter fødsel

Les avsnittet om «Amning».

Spør legen eller apoteket om hva du skal gjøre hvis du ikke er sikker på når du skal starte.

Dersom du tar for mye Drovelis

Det er ingen rapporter om alvorlige skadelige effekter ved å ta for mange Drovelis tabletter.

Hvis du tar flere tabletter på én gang, kan du bli kvalm og kaste opp eller få blødning fra skjeden. Til og med jenter som ennå ikke har fått menstruasjon, men som har tatt dette legemidlet ved et uhell, kan begynne å blø.

Hvis du har tatt for mange Drovelis tabletter, eller hvis du oppdager at et barn har tatt noen, kan du be legen din eller apoteket om råd.

Dersom du har glemt å ta Drovelis

De siste 4 hvite tablettene på brettet er placebotablettene. Hvis du glemmer en av disse tablettene, har ikke dette noen påvirkning på Drovelis. Kast den glemte hvite placebotabletten.

Hvis du glemmer en **rosa, aktiv tablett** (tablettene 1–24 i blisterbrettet), må du gjøre følgende:

- hvis du er **mindre enn 24 timer for sen** med å ta en rosa, aktiv tablett, blir ikke beskyttelsen mot graviditet redusert. Ta tablettene så snart som mulig, og ta deretter de neste tablettene til vanlig tid.
- hvis du er **mer enn 24 timer for sen** med å ta en rosa, aktiv tablett, kan beskyttelsen mot graviditet være redusert. Jo flere tabletter du har glemt, jo større blir risikoen for å bli gravid.

Risikoen for ufullstendig beskyttelse mot graviditet er størst hvis du glemmer en rosa, aktiv tablett i begynnelsen eller på slutten av brettet. Derfor må du følge følgende regler (se også tabellen):

Mer enn én tablett er glemt i dette brettet:

Kontakt legen din.

Én rosa, aktiv tablett glemt mellom dagene 1–7

Ta den glemte tablettene så snart som mulig, selv om det betyr at du må ta to tabletter samtidig. Fortsett å ta tablettene til vanlig tid, og bruk ekstra forholdsregler, for eksempel kondom, de neste 7 dagene mens du tar tablettene riktig. Hvis du har hatt sex i uken før du glemte tablettene, så er det en fare for graviditet. I dette tilfellet må du kontakte legen din.

Én rosa, aktiv tablett glemt mellom dagene 8–17

Ta den glemte tablettene så snart som mulig, selv om det betyr at du må ta to tabletter samtidig. Fortsett å ta tablettene til vanlig tid. Beskyttelsen mot graviditet reduseres ikke, og du trenger ikke ta ekstra forholdsregler.

Én rosa, aktiv tablett glemt mellom dagene 18–24

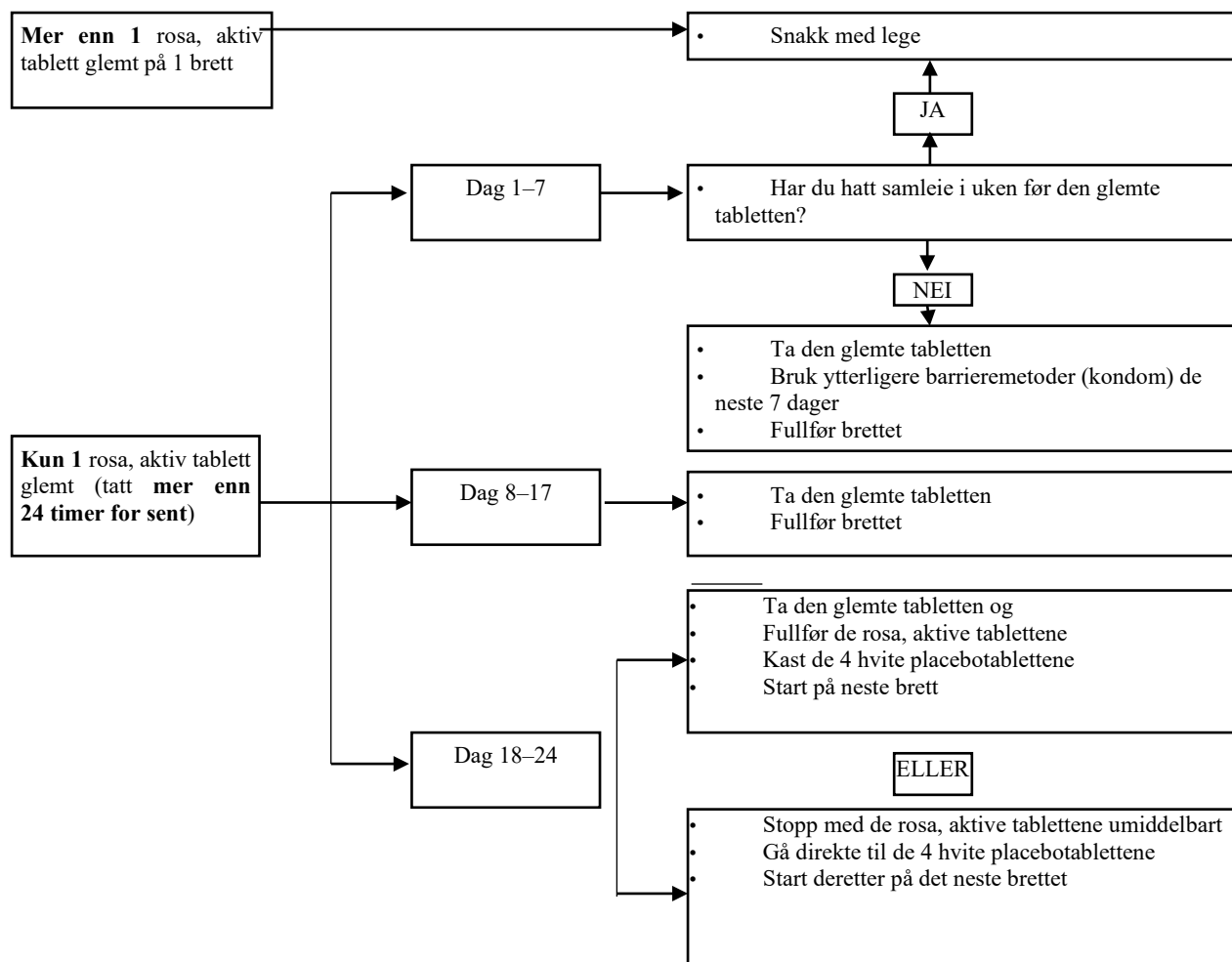
Du kan velge mellom to muligheter:

1. Ta den glemte tablettene så snart som mulig, selv om det betyr at du må ta to tabletter samtidig. Fortsett å ta tablettene til vanlig tid. I stedet for å ta de hvite placebotablettene på dette brettet, kast dem og start på neste brett (startdagen vil være annerledes). Mest sannsynlig vil du få menstruasjon ved slutten av det andre brettet – mens du tar de hvite placebotablettene – men du kan få lett eller menstruasjonslignende blødning mens du tar det andre brettet.
2. Du kan også stoppe med de rosa, aktive tablettene og gå direkte til de 4 hvite placebotablettene. Før du tar de hvite placebotablettene, noterer du deg dagen du glemte tablettene. Placeboperioden skal ikke overstige 4 dager. Hvis du vil starte et nytt brett den dagen du alltid starter, tar du de hvite placebotablettene i mindre enn 4 dager.

Hvis du følger én av disse to anbefalingene, vil du forbli beskyttet mot graviditet.

Hvis du har glemt noen av tablettene i et brett, og du ikke får blødning i løpet av placebodagene, kan dette bety at du er gravid. Du må kontakte legen din før du begynner på neste brett.

Tidsskjema hvis du er mer enn 24 timer for sent med å ta rosa, aktive tabletter



Mer enn én tablett glemt i dette brettet

Følg legens råd.

Hvis du kaster opp eller har alvorlig diaré

Hvis du kaster opp innen 3–4 timer etter at du har tatt en rosa, aktiv tablett, eller hvis du har alvorlig diaré, er det en risiko for at virkestoffene i pillen ikke blir fullstendig tatt opp i kroppen din. Situasjonen er nesten den samme som om du glemmer en tablett. Etter oppkast eller diaré må du ta en annen rosa, aktiv tablett fra et reservebrett så snart som mulig. Ta den innen 24 timer etter at du normalt ville tatt pillen hvis det er mulig. Hvis dette ikke er mulig eller det har gått 24 timer, må du følge rådet som står under «Dersom du har glemt å ta Drovelis».

Utsette menstruasjonen din: dette må du vite

Selv om det ikke anbefales, kan du utsette menstruasjonen ved ikke å ta de hvite placebotablettene fra den 4. raden og gå rett til et nytt brett med Drovelis og fullføre den. Det kan hende du opplever en lett eller menstruasjonslignende blødning mens du tar det andre brettet. Fullfør dette andre brettet ved å ta 4 hvite placebotabletter. Deretter starter du på det neste brettet. Du kan spørre legen din om råd før du bestemmer deg for å utsette menstruasjonen din.

Hvis du vil endre startdagen for menstruasjon

Hvis du tar tablettene i henhold til instruksjonene, vil menstruasjonen begynne i løpet av placebodagene. Hvis du må endre denne dagen, må du redusere antall placebodager – når du tar de hvite placebotablettene – men aldri øke antallet (4 er maksimum). Hvis du for eksempel begynner å ta

de hvite placebotablettene på en fredag, og du vil endre dette til en tirsdag (3 dager tidligere), må du starte en ny blisterpakning 3 dager tidligere enn vanlig. Det kan hende du ikke får blødninger i løpet av den forkortede perioden med inntak av hvit placebotablett. Når du bruker neste blisterpakning, kan du få noe spotting (dråper eller flekker av blod) eller gjennombruddsblødning de dagene du tar den rosa, aktive tablett.

Hvis du ikke er sikker på hva du skal gjøre, må du snakke med legen din eller apoteket.

Dersom du avbryter behandling med Drovelis

Du kan når som helst slutte å ta Drovelis. Hvis du ikke ønsker å bli gravid, må du først spørre legen din om andre prevensjonsmetoder.

Hvis du slutter å ta Drovelis fordi du ønsker å bli gravid, er det best å vente til du har hatt en naturlig menstruasjon før du prøver å bli gravid. Dette vil gjøre det enklere å beregne forventet termin dato.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Hvis du får noen bivirkninger, spesielt hvis de er alvorlige og vedvarende, eller det skjer en forandring i helsen din som du tror kan skyldes Drovelis, må du snakke med legen din.

Det er en økt risiko for blodpropper i venene (VTE) eller blodpropper i arteriene (ATE) hos alle kvinner som tar kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. For mer detaljert informasjon om de forskjellige risikoene ved inntak av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan du se avsnitt 2 «Hva du må vite før du bruker Drovelis».

Følgende bivirkninger er forbundet med bruk av Drovelis:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- stemningslidelser og -forstyrrelser, libidoforstyrrelser,
- hodepine,
- magesmerter, kvalme,
- akne,
- brystmerter, smertefulle menstruasjoner, vaginal blødning (under eller utenfor menstruasjon, kraftig uregelmessig blødning),
- vektsvingninger.

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 i 100 personer):

- soppinfeksjon, vaginal infeksjon, urinveisinfeksjon,
- endringer i appetitt (appetittforstyrrelser),
- depresjon, følelsesmessig forstyrrelse, angstlidelse, stress, søvnproblemer,
- migrene, svimmelhet, «prikking og stikking», søvnighet,
- hetetokter,
- hevelse i mageregion, oppkast, diaré,
- hårtap, overdreven svette (hyperhidrose), tørr hud, utslett, hevelse i huden,
- ryggmerter,
- hovne bryster, klumper i brystet, unormal blødning fra kjønnsorganer, smerter ved samleie, fibrocystisk brystsykdom (én eller flere cyster i et bryst), kraftige menstruasjoner, ingen menstruasjoner, menstruasjonsforstyrrelser, premenstruelt syndrom, sammentrekninger i livmoren, vaginal- eller livmorblødning inkludert spotting, vaginal utflod, vulvovaginal lidelse (tørrhet, smerte, lukt, ubehag),
- utmattelse, hevelse i kroppsdeler f.eks. ankler (ødem), brystmerter, føle seg unormal,
- blodprøver som viser økte leverenzzymer, endringer i visse blodfettstoffer (lipider).

Sjeldne: (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- brystbetennelse,

- godartet klump i brystet,
 - overfølsomhet (allergi),
 - væskeansamling, økte kaliumnivåer i blodet,
 - nervøsitet,
 - glemsomhet,
 - tørt øye, tåkesyn, svekket syn,
 - svimmelhet,
 - høyt eller lavt blodtrykk, betennelse i en vene med dannelsen av en blodpropp (tromboflebitt), åreknuter,
 - forstoppelse, tørr munn, fordøyelsesbesvær, hevelse i leppe, flatulens, tarmbetennelse, sure oppstøt, unormal tarmsammentrekning,
 - allergiske hudreaksjoner, gulbrune pigmentflekker (kloasma) og andre pigmentforstyrrelser, mannlig hårvekst, overdreven hårvekst, hudsykdommer som hudbetennelse og kløende hudbetennelse, flass og oljeaktig hud (seborré) og andre hudsykdommer,
 - muskel- og leddkramper, smerter og ubehag,
 - urinveissmerte, unormal lukt på urin,
 - graviditet som oppstår utenfor livmoren (ektopisk graviditet),
 - cyste i eggstokker, økt spontan melkestrøm, bekkenmerter, misfarging av brystet, blødning under samleie, endometrielle forstyrrelser, forstyrrelser i brystvorte, unormal underlivsblødning, ubehag og generell følelse av uvelhet, økt kroppstemperatur, smerter,
 - økt blodtrykk, endringer i blodprøver (unormal nyrefunksjonstest, økt kalium i blodet, økt blodsukker, redusert hemoglobin, reduserte jernlagre i blodet, blod i urinen),
 - skadelige blodpropper i en vene, for eksempel:
 - i et ben eller en fot (dvs. DVT)
 - i en lunge (dvs. LE)
 - hjerteinfarkt
 - slag
 - minislåg eller midlertidige hjerneslaglignende symptomer, kjent som et forbigående iskemisk anfall (TIA)
 - blodpropp i leveren, mage/tarm, nyrer eller øye
- Sjansen for å få blodpropp kan være høyere hvis du har andre tilstander som øker denne risikoen (se avsnitt 2 for mer informasjon om tilstandene som øker risikoen for blodpropper og symptomene på en blodpropp).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Drovelis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Drovelis

Virkestoffene er drospirenon og estetrol.

Hver rosa, aktive tablett inneholder 3 mg drospirenon og estetrolmonohydrat tilsvarende 14,2 mg estetrol.

Hver hvite placebotablett inneholder ikke virkestoffer.

Andre hjelpestoffer er:

Rosa, aktive filmdrasjerte tabletter:

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat (se avsnitt 2 «Drovelis inneholder laktose og natrium»), natrium stivelsesglykolat (se avsnitt 2 «Drovelis inneholder laktose og natrium»), maisstivelse, povidon K30, magnesiumstearat (E470b).

Tablettdrasjering:

Hypromellose (E464), hydroksypropylcellulose (E463), talkum (E553b), hydrogenert bomullsfrøolje, titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172).

Hvite filmdrasjerte placebotabletter:

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat (se avsnitt 2 «Drovelis inneholder laktose og natrium»), maisstivelse, magnesiumstearat (E470b).

Tablettdrasjering:

Hypromellose (E464), hydroksypropylcellulose (E463), talkum (E553b), hydrogenert bomullsfrøolje, titandioksid (E171).

Hvordan Drovelis ser ut og innholdet i pakningen

De aktive filmdrasjerte tablettene er rosa, 6 mm i diameter, runde, bikonvekse med en dråpeformet logo inngravert på én side.

De filmdrasjerte placebotablettene er hvite til off-white, 6 mm i diameter, runde, bikonvekse med en dråpeformet logo inngravert på én side.

Drovelis kommer i blisterpakninger med 28 filmdrasjerte tabletter (24 rosa, aktive tabletter og 4 hvite placebotabletter) pakket i en eske. I tillegg til blisterpakningen(e) inneholder Drovelis-esken en oppbevaringspose for etui og 1, 3, 6 eller 13 selvklebende etikett(er) merket med ukedager. Antall selvklebende etiketter er avhengig av antall blisterbrett.

Pakningsstørrelser: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) og 364 (13 × 28) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

Tilvirker

Haupt Pharma Münster GmbH

Schleebrüggenkamp 15

48159 Münster

Tyskland

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

Mithra Pharmaceuticals CDMO SA

Zoning de l'arbre Saint-Michel
Rue de l'Expansion 57
4400 Flémalle
Belgia

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.