**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Drovelis 3 mg/14,2 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ružičasta aktivna tableta sadrži 3 mg drospirenona i 14,2 mg estetrola u obliku estetrol hidrata.

Bijela placebo tableta ne sadrži djelatne tvari.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna ružičasta aktivna tableta sadrži 40 mg laktoze hidrata.

Jedna bijela placebo tableta sadrži 68 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Aktivna filmom obložena tableta okrugla je, bikonveksna, ružičasta tableta promjera 6 mm, koja s jedne strane ima utisnut logotip u obliku kapljice.

Filmom obložena placebo tableta okrugla je, bikonveksna, bijela do gotovo bijela tableta promjera 6 mm, koja s jedne strane ima utisnut logotip u obliku kapljice.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Kod donošenja odluke o propisivanju Drovelis tableta treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE-a uz Drovelis u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (KHK) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje i način primjene

*Kako uzimati Drovelis*

Peroralna primjena.

Uzima se po jedna tableta na dan tijekom 28 uzastopnih dana. Tablete se moraju uzimati svaki dan u približno isto vrijeme, ako je potrebno s malo tekućine, redoslijedom prikazanim na blister pakiranju. Svako pakiranje počinje s 24 ružičaste aktivne tablete, nakon kojih slijede 4 bijele placebo tablete.

Tablete iz svakog sljedećeg pakiranja počinju se uzimati dan nakon uzimanja posljednje tablete iz prethodnog pakiranja.

U pakiranju se nalaze naljepnice na kojima je označeno svih 7 dana u tjednu. Treba odabrati odgovarajuću naljepnicu i zalijepiti je na blister pakiranje kako bi se označilo na koji dan je uzeta prva tableta.

Prijelomno krvarenje obično nastupa 2 – 3 dana nakon početka uzimanja bijelih placebo tableta i možda neće završiti prije početka uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja. Vidjeti odlomak „Kontrola ciklusa“ u dijelu 4.4.

*Kako početi uzimati Drovelis tablete*

- *Ako žena prethodno nije uzimala hormonske kontraceptive (u prethodnom mjesecu)*

Žena mora početi uzimati tablete prvog dana svog menstrualnog ciklusa, tj. prvog dana menstrualnog krvarenja. U tom slučaju nisu potrebne dodatne kontracepcijske mjere.
Ako se prva tableta uzme 2. – 5. dana mjesečnice, ovaj kontraceptiv bit će učinkovit tek nakon prvih 7 uzastopnih dana uzimanja ružičastih aktivnih tableta. Stoga se tijekom tih prvih 7 dana dodatno mora koristiti i pouzdana mehanička metoda kontracepcije, kao što je prezervativ. Prije početka uzimanja Drovelis tableta potrebno je razmotriti mogućnost postojanja trudnoće.

- *Prelazak s KHK-a (kombinirani oralni kontraceptiv [KOK], vaginalni prsten ili transdermalni naljepak)*

Poželjno je da žena počne uzimati Drovelis dan nakon što uzme posljednju aktivnu tabletu (posljednju tabletu koja sadrži djelatne tvari) svog prethodnog KOK-a, a najkasnije dan nakon uobičajenog razdoblja bez uzimanja tableta ili razdoblja uzimanja placebo tableta iz pakiranja prethodnog KOK-a. Ako je žena koristila vaginalni prsten ili transdermalni naljepak, poželjno je da počne uzimati Drovelis na dan kada ukloni vaginalni prsten ili transdermalni naljepak, a najkasnije na dan sljedeće predviđene primjene.

- *Prelazak s metode koja sadrži samo progestagen (tableta, injekcija ili implantat koji sadrže samo progestagen) ili intrauterinog sustava (IUS) koji oslobađa progestagen*

Žena može prijeći s tableta koje sadrže samo progestagen na Drovelis bilo koji dan (s implantata ili IUS-a na dan njihova uklanjanja, a s injekcijskog kontraceptiva na dan kada bi trebala primiti sljedeću injekciju), ali joj u svakom od tih slučajeva treba savjetovati da tijekom prvih 7 uzastopnih dana uzimanja tableta dodatno koristi i mehaničku metodu kontracepcije.

- *Nakon pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće*

Žena može odmah početi uzimati tablete. U tom slučaju ne mora koristiti dodatne kontracepcijske mjere.

- *Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće*

Ženi treba savjetovati da počne uzimati tablete između 21. i 28. dana nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće. Ako započne kasnije, treba joj savjetovati da tijekom prvih 7 dana dodatno koristi i mehaničku metodu kontracepcije. Međutim, ako je žena već imala spolni odnos, potrebno je isključiti trudnoću ili žena treba pričekati prvu mjesečnicu prije nego što počne uzimati KHK.

Za informacije o dojiljama vidjeti dio 4.6.

*Što učiniti u slučaju propuštanja tableta*

Propuštanje bijelih placebo tableta iz zadnjeg reda blister pakiranja može se zanemariti. Međutim, tablete treba baciti kako bi se izbjeglo nehotično produljenje razdoblja uzimanja placebo tableta.

Sljedeći savjeti odnose se samo na **propuštene ružičaste aktivne tablete**:

Ako žena kasni s uzimanjem bilo koje ružičaste aktivne tablete **manje od 24 sata**, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Žena treba uzeti tabletu što je prije moguće te nastaviti uzimati ostale tablete u uobičajeno vrijeme.

Ako žena kasni s uzimanjem bilo koje ružičaste aktivne tablete **više od 24 sata**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena. Kod postupanja u slučaju propuštanja tableta može se voditi sljedećim dvama osnovnim pravilima:

1. Preporučeno razdoblje uzimanja tableta bez hormona iznosi 4 dana, a uzimanje tableta nikad se ne smije prekinuti na dulje od 4 dana.

2. Da bi se postigla odgovarajuća supresija osi hipotalamus-hipofiza-jajnik potrebno je uzimati ružičaste aktivne tablete 7 dana bez prekida.

U skladu s time, u svakodnevnoj se praksi mogu dati sljedeći savjeti:

*1. – 7. dan*
Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu što je prije moguće, čak i ako to znači da mora uzeti dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Uz to mora koristiti i mehaničku metodu kontracepcije, poput prezervativa, dok ne prođe 7 dana neprekinute primjene ružičastih aktivnih tableta. Ako je u prethodnih 7 dana došlo do spolnog odnosa, mora se razmotriti mogućnost trudnoće. Što je više tableta žena propustila uzeti i što su one bliže razdoblju uzimanja placebo tableta, to je veći rizik od trudnoće.

*8. – 17. dan*
Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu što je prije moguće, čak i ako to znači da mora uzeti dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Ako je žena uzimala tablete na pravilan način tijekom 7 dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti, ne mora poduzimati dodatne kontracepcijske mjere. Međutim, ako je propustila uzeti više od jedne tablete, treba joj savjetovati da koristi i dodatnu kontracepciju dok ne prođe 7 dana neprekinute primjene ružičastih aktivnih tableta.

*18. – 24. dan*
Rizik od smanjene pouzdanosti je neminovan zbog predstojećeg razdoblja uzimanja placebo tableta. Međutim, još je moguće spriječiti smanjenje kontracepcijske zaštite prilagođavanjem rasporeda uzimanja tableta. Ako se korisnica pridržava jedne od sljedećih dviju opcija, nema potrebe za korištenjem dodatnih kontracepcijskih mjera, pod uvjetom da je tijekom 7 dana koji su prethodili prvoj propuštenoj tableti sve tablete uzela na pravilan način. U protivnom se mora pridržavati prve od ovih dviju opcija i koristiti dodatnu kontracepciju dok ne prođe 7 dana neprekinute primjene ružičastih aktivnih tableta.

1. Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu što je prije moguće, čak i ako to znači da mora uzeti dvije tablete istodobno. Nakon toga nastavlja uzimati tablete u uobičajeno vrijeme, sve dok ne potroši sve ružičaste aktivne tablete. Četiri bijele tablete iz posljednjeg reda mora baciti. Mora odmah početi uzimati tablete iz sljedećeg blister pakiranja. Nije vjerojatno da će korisnica imati prijelomno krvarenje dok ne potroši sve ružičaste aktivne tablete iz drugog pakiranja, ali može imati točkasto ili probojno krvarenje tijekom uzimanja ružičastih aktivnih tableta.

2. Ženi se može savjetovati i da prestane uzimati ružičaste aktivne tablete iz trenutnog blister pakiranja. Tada treba početi uzimati bijele placebo tablete iz posljednjeg reda tijekom najviše 4 dana, uključujući dane kada je propustila uzeti tablete a zatim treba nastaviti s tabletama iz sljedećeg blister pakiranja.

Ako žena propusti uzeti tablete i nakon toga u razdoblju uzimanja placebo tableta ne dobije prijelomno krvarenje, mora se razmotriti mogućnost trudnoće.

*Savjet u slučaju probavnih smetnji*
U slučaju teških probavnih smetnji (npr. povraćanja ili proljeva), apsorpcija kontraceptiva možda će biti nepotpuna pa treba poduzeti dodatne kontracepcijske mjere. Ako unutar 3 – 4 sata nakon uzimanja ružičaste aktivne tablete dođe do povraćanja, treba što prije uzeti novu (zamjensku) tabletu. Ako je moguće, novu ružičastu aktivnu tabletu treba uzeti unutar 24 sata od uobičajenog vremena uzimanja tablete. Ako prođe više od 24 sata, vrijede isti savjeti kao i za propuštene tablete, navedeni u odlomku „*Što učiniti u slučaju propuštanja tablete*“ u dijelu 4.2. Ako žena ne želi promijeniti uobičajen raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatnu ružičastu aktivnu tabletu (tablete) iz drugog blister pakiranja.

*Kako odgoditi prijelomno krvarenje*
Da bi odgodila mjesečnicu, žena treba nastaviti uzimati tablete iz drugog blister pakiranja Drovelis tableta bez uzimanja bijelih placebo tableta iz trenutnog pakiranja. Produljenje se može nastaviti koliko god žena želi, sve dok ne potroši sve ružičaste aktivne tablete u drugom pakiranju. Tijekom produljenja ciklusa žena može imati probojno ili točkasto krvarenje. Redovito uzimanje Drovelis tableta nastavlja se nakon razdoblja uzimanja placebo tableta.

Kako bi pomaknula mjesečnicu na neki drugi dan u tjednu umjesto onoga na koji je navikla prema postojećem rasporedu, ženi se može savjetovati da skrati nadolazeće razdoblje uzimanja placebo tableta za koliko god dana želi. Što je interval kraći, veći je rizik da žena neće imati prijelomno krvarenje i da će imati probojno i točkasto krvarenje tijekom uzimanja tableta iz sljedećeg pakiranja (baš kao i kod odgađanja mjesečnice).

*Posebne populacije*

*Starije osobe*
Drovelis nije indiciran za primjenu nakon menopauze.

*Oštećenje funkcije bubrega*
Na temelju trenutačno dostupnih podataka, Drovelis je kontraindiciran u žena s teškom insuficijencijom bubrega (vidjeti dio 4.3).

Drovelis se ne preporučuje ženama s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.
Nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Drovelis u bolesnica s blagim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

*Oštećenje funkcije jetre*
Ispitivanje koje procjenjuje utjecaj bolesti jetre na farmakokinetiku estetrola predstavljeno je u dijelu 5.2. Rezultati ispitivanja pokazuju da povećana izloženost estetrolu u plazmi u žena s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) može biti klinički relevantna u usporedbi s ženama s normalnom funkcijom jetre.

Na temelju trenutačno dostupnih podataka, Drovelis je kontraindiciran u žena s teškom bolešću jetre sve dok se vrijednosti parametara funkcije jetre ne normaliziraju (vidjeti dio 4.3).

Na temelju trenutačno dostupnih podataka, nije potrebno prilagođavanje doze u žena s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

*Pedijatrijska populacija*
Sigurnost lijeka Drovelis utvrđena je u adolescentica mlađih od 18 godina nakon menarhe. Očekuje se da će kontracepcijska učinkovitost biti ista u adolescentica nakon menarhe kao i u korisnica u dobi od 18 i više godina. Trenutno dostupni podaci o sigurnosti i djelotvornosti opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2. Nema relevantne primjene lijeka Drovelis u adolescentica prije menarhe.

## 4.3 Kontraindikacije

Budući da još nisu dostupni epidemiološki podaci za KHK-ove koji sadrže estetrol, kontraindikacije za KHK-ove koji sadrže etinilestradiol smatraju se primjenjivima i na uzimanje Drovelis tableta. KHK-ovi se ne smiju koristiti ako je prisutno bilo koje od stanja navedenih u nastavku. Ako se bilo koje od tih stanja prvi put pojavi tijekom uzimanja Drovelis tableta, njihova se primjena mora odmah obustaviti.

- Postojeća venska tromboembolija ili rizik od venske tromboembolije (VTE)
  - VTE – postojeći VTE (liječenje antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE])
  - poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što su rezistencija na aktivirani protein C (APC) (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C i nedostatak proteina S
  - velik kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4).
  - visok rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4).
- Postojeća arterijska tromboembolija ili rizik od arterijske tromboembolije (ATE)
  - ATE – postojeći ATE, ATE u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda [IM]) ili prodromalno stanje (npr. angina pektoris)
  - cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka [TIA])
  - poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što su hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulans)
  - migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti
  - visok rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika, kao što je:
    - šećerna bolest praćena krvožilnim simptomima
    - teška hipertenzija
    - teška dislipoproteinemija
- Postojeća teška jetrena bolest ili teška jetrena bolest u povijesti bolesti, sve dok se vrijednosti parametara funkcije jetre ne normaliziraju
- Teška insuficijencija bubrega ili akutno zatajenje bubrega
- Postojeći tumori jetre ili tumori jetre u povijesti bolesti (dobroćudni ili zloćudni)
- Potvrđen nalaz ili sumnja na zloćudne tumore osjetljive na spolne steroide (npr. na spolnim organima ili dojkama)
- Vaginalno krvarenje bez utvrđene dijagnoze
- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

<u>Upozorenja</u>

Ako je prisutno bilo koje od stanja ili čimbenika rizika navedenih u nastavku, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti Drovelis tableta prije nego što ih odluči početi uzimati.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi on utvrdio treba li prekinuti primjenu Drovelis tableta. Svi podaci navedeni u nastavku temelje se na epidemiološkim podacima dobivenima za KHK-ove koji sadrže etinilestradiol. Drovelis sadrži estetrol. Budući da još nisu dostupni epidemiološki podaci za KHK-ove koji sadrže estetrol, smatra se da su navedena upozorenja primjenjiva i na uzimanje Drovelis tableta.

U slučaju sumnje na VTE ili ATE ili njihove potvrde, primjena KHK-a mora se obustaviti. Ako se započinje antikoagulacijska terapija, zbog teratogenosti te terapije (kumarina) potrebno je uvesti odgovarajuću alternativnu nehormonsku kontracepciju.

*Poremećaji cirkulacije*

**Rizik od VTE-a**
Primjena bilo kojeg KHK-a povećava rizik od VTE-a u odnosu na rizik kad se KHK ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže nisku dozu etinilestradiola (< 50 µg etinilestradiola) u kombinaciji s levonorgestrelom, norgestimatom ili noretisteronom povezani su s najnižim rizikom od VTE-a. Još nije poznato kakav je rizik kod primjene Drovelis tableta u usporedbi s rizikom kod primjene tih manje rizičnih lijekova. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog za koji se zna da ima najniži rizik od VTE-a treba donijeti tek nakon razgovora sa ženom, kako bi se osiguralo da ona razumije koliki je rizik od VTE-a uz KHK-ove i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik te da je njezin rizik od VTE-a najviši tijekom prve godine primjene.**

**Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kada se KHK ponovno počne primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 tjedana ili više.**

Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim podležećim čimbenicima rizika (vidjeti u nastavku).

U epidemiološkim ispitivanjima provedenima u žena koje koriste niskodozne (< 50 µg etinilestradiola) kombinirane hormonske kontraceptive utvrđeno je da će približno 6 – 12 žena na njih 10 000 razviti VTE u razdoblju od godinu dana.

Procjenjuje se[1] da će od 10 000 žena koje uzimaju KHK koji sadrži etinilestradiol i drospirenon njih 9 – 12 razviti VTE u razdoblju od godinu dana; isto će se dogoditi u približno 6[2] na 10 000 žena koje uzimaju KHK koji sadrži levonorgestrel.

Nije još poznato kakav je rizik od VTE-a uz KHK koji sadrži estetrol i drospirenon u usporedbi s rizikom kod primjene niskodoznih KHK-ova koji sadrže levonorgestrel.

Godišnji broj slučajeva VTE-a uz niskodozne KHK-ove manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće ili u razdoblju nakon poroda.

VTE može biti smrtonosan u 1 – 2% slučajeva.

U korisnica KHK-ova iznimno je rijetko prijavljena tromboza u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenterijskim, bubrežnim ili mrežničnim venama i arterijama.

*Čimbenici rizika za VTE*
Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-ova može biti značajno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu 1).

Drovelis je kontraindiciran u žena s većim brojem čimbenika rizika koji je izlažu visokom riziku od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti ženin ukupan rizik od VTE-a. Ako se omjer koristi i rizika smatra negativnim, ne smije se propisati KHK (vidjeti dio 4.3).

[1]Ove su incidencije procijenjene na temelju svih podataka iz epidemioloških ispitivanja, uz uporabu relativnih rizika za različite kontraceptive u usporedbi s KHK-ovima koji sadrže levonorgestrel.
[2]Srednja točka raspona od 5 - 7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KHK-ova koji sadrže levonorgestrel u odnosu na njihovo neuzimanje od približno 2,3 do 3,6.

**Tablica 1: Čimbenici rizika za VTE**

| **Čimbenik rizika** | **Napomena** |
|---|---|
| Pretilost (indeks tjelesne mase [ITM] veći od 30 kg/m$^2$). | Rizik se značajno povećava s povećanjem ITM-a.<br><br>Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika. |
| Dugotrajna imobilizacija, velik kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili u zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma.<br><br>Napomena: privremena imobilizacija (uključujući zrakoplovne letove > 4 sata) također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena koje imaju i druge čimbenike rizika. | U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu tablete (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata najmanje četiri tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu dva tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je koristiti neku drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća.<br><br>Ako primjena Drovelis tableta nije unaprijed prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje. |
| Pozitivna obiteljska povijest bolesti (VTE u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr. prije 50. godine) | Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti na savjetovanje specijalistu prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a. |
| Druga zdravstvena stanja povezana s VTE-om | Rak, sistemski eritemski lupus, hemolitički uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica |
| Povećanje dobi | Osobito dob iznad 35 godina |

Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i površinskog tromboflebitisa u nastupu ili progresiji venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir povećan rizik od tromboembolije u trudnoći, osobito u 6-tjednom razdoblju babinja (za informacije o trudnoći i dojenju vidjeti dio 4.6).

*Simptomi VTE-a (DVT i PE)*
U slučaju nastupa simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste zdravstvenog radnika da uzimaju KHK.

Simptomi DVT-a mogu uključivati:
- jednostrano oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene u nozi
- bol ili osjetljivost noge na dodir, koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju
- povećanu toplinu zahvaćene noge; crvenilo ili promjenu boje kože na nozi

Simptomi PE-a mogu uključivati:
- iznenadan nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja
- iznenadan kašalj koji može biti povezan s hemoptizom
- oštru bol u prsištu
- jaku ošamućenost ili omaglicu
- brze ili nepravilne otkucaje srca

Neki od tih simptoma (npr. nedostatak zraka, kašalj) nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih putova).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati iznenadnu bol, oticanje i plavičastu boju kože ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolna zamagljenja vida koje može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida može nastupiti gotovo trenutačno.

**Rizik od ATE-a**
Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu KHK-ova s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda [IM]) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. TIA, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu biti smrtonosni.

*Čimbenici rizika za ATE*
Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KHK-ova povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu 2). Drovelis je kontraindiciran ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti ženin ukupan rizik. Ako se omjer koristi i rizika smatra negativnim, ne smije se propisati KHK (vidjeti dio 4.3).

**Tablica 2: Čimbenici rizika za ATE**

| **Čimbenik rizika** | **Napomena** |
|---|---|
| Povećanje dobi | Osobito dob iznad 35 godina |
| Pušenje | Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti KHK. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije. |
| Hipertenzija | |
| Pretilost (ITM iznad 30 kg/m$^2$) | Rizik se značajno povećava s povećanjem ITM-a.<br><br>To je osobito važno u žena s dodatnim čimbenicima rizika. |
| Pozitivna obiteljska povijest bolesti (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr. prije 50. godine) | Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti na savjetovanje specijalistu prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a. |
| Migrena | Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom da se odmah prekine primjena. |
| Druga medicinska stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima | Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, bolest srčanih zalistaka i fibrilacija atrija, dislipoproteinemija i sistemski eritemski lupus |

*Simptomi ATE-a*
U slučaju nastupa simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste zdravstvenog radnika da uzimaju KHK.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:
- iznenadnu utrnulost ili slabost u licu, ruci ili nozi, osobito na jednoj strani tijela
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglicu, gubitak ravnoteže ili koordinacije
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka
- iznenadnu, jaku ili dugotrajnu glavobolju bez poznatog uzroka
- gubitak svijesti ili nesvjesticu, uz napadaj ili bez njega

Prolazni simptomi upućuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:
- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti
- nelagodu koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac
- osjećaj punoće, probavne smetnje ili gušenje
- znojenje, mučninu, povraćanje ili omaglicu
- izrazitu slabost, tjeskobu ili nedostatak zraka
- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca

*Tumori*
U nekim je epidemiološkim ispitivanjima prijavljen povećan rizik od raka vrata maternice u dugotrajnih korisnica KHK-ova koji sadrže etinilestradiol (> 5 godina), no i dalje je sporno u kojoj se mjeri ovaj nalaz može pripisati ometajućim učincima spolnog ponašanja i drugih čimbenika poput humanog papilomavirusa (HPV).

Kod primjene KHK-ova s višim dozama djelatnih tvari (50 µg etinilestradiola) smanjuje se rizik od raka endometrija i jajnika. Tek treba potvrditi odnosi li se to i na KHK-ove koji sadrže estetrol.

Meta-analiza podataka iz 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je da žene koje trenutno koriste KHK-ove koji sadrže etinilestradiol imaju blago povećan relativan rizik (RR = 1,24) da im se dijagnosticira rak dojke. Taj dodatan rizik postupno se smanjuje i nestaje tijekom 10 godina nakon prestanka uzimanja KHK-ova. Budući da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, dodatni broj dijagnoza raka dojke u žena koje trenutno koriste ili koje su nedavno koristile KHK-ove malen je u odnosu na ukupan rizik od raka dojke. Kod raka dojke u žena koje su u bilo kojem razdoblju svog života uzimale KHK-ove postoji tendencija dijagnosticiranja u klinički manje uznapredovaloj fazi nego u žena koje nikada nisu koristile KHK-ove. Opažen uzorak povećanog rizika može biti posljedica ranije dijagnoze raka dojke u korisnica KHK-ova, bioloških učinaka KHK-ova ili kombinacije obaju tih čimbenika.

U rijetkim su slučajevima u korisnica KHK-ova koji sadrže etinilestradiol zabilježeni dobroćudni tumori jetre, a još rjeđe zloćudni tumori jetre. U izoliranim su slučajevima ti tumori uzrokovali po život opasna intraabdominalna krvarenja. Stoga tumor jetre treba uzeti u obzir prilikom diferencijalne dijagnoze kod pojave jake boli u gornjem dijelu abdomena, uvećanja jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja u žena koje uzimaju KHK-ove.

*Hepatitis C*
Tijekom kliničkih ispitivanja u žena s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega), povišenja vrijednosti ALT-a više od 5 puta iznad gornje granice normale značajno su se češće bilježila u korisnica lijekova koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su KHK-ovi. Nadalje, i među bolesnicama liječenima glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom opažena su povišenja vrijednosti ALT-a u žena koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK-ovi. U korisnica lijekova koji su sadržavali druge estrogene, koji nisu etinilestradiol, stopa povišenja vrijednosti ALT-a bila je slična onoj zabilježenoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, s obzirom na ograničen broj žena koje su uzimale te druge estrogene, preporučuje se oprez kod istodobne primjene s kombiniranim terapijskim režimom koji sadrži ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (u kombinaciji s

ribavirinom ili bez njega) kao i kod istodobne primjene s terapijskim režimom koji sadrži glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir. Vidjeti i dio 4.5.

*Ostala stanja*
Progestagenska sastavnica u Drovelis tabletama, drospirenon, antagonist je aldosterona koji štedi kalij. U većini se slučajeva ne očekuje porast vrijednosti kalija. Međutim, u jednom je kliničkom ispitivanju kod primjene drospirenona u dozi od 3 mg tijekom 14 dana došlo do blagog, ali ne i značajnog povišenja serumskih vrijednosti kalija u nekih žena s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega koje su istodobno uzimale i lijekove koji štede kalij. Stoga se preporučuje kontrolirati serumske vrijednosti kalija tijekom prvog ciklusa primjene Drovelis tableta u žena s bubrežnom insuficijencijom čija je serumska vrijednost kalija prije primjene bila u gornjem dijelu referentnog raspona, osobito tijekom istodobne primjene lijekova koji štede kalij. Vidjeti i dio 4.5.

Žene s hipertrigliceridemijom ili hipertrigliceridemijom u obiteljskoj povijesti bolesti mogu biti izložene povećanom riziku od pankreatitisa tijekom primjene KHK-ova.

Iako su mala povišenja krvnog tlaka prijavljena u mnogih žena koje uzimaju KHK-ove, klinički značajni porasti su rijetki. Veza između primjene KHK-ova i kliničke hipertenzije nije utvrđena. Međutim, ako se tijekom primjene KHK-a razvije dugotrajna klinički značajna hipertenzija, bilo bi pametno da liječnik privremeno prekine uzimanje tableta i liječi hipertenziju. Kada se to ocijeni primjerenim, primjena KHK-a može se nastaviti ako se liječenjem antihipertenzivima mogu postići normalne vrijednosti krvnog tlaka.

Tijekom trudnoće i primjene KHK-ova prijavljeni su pojava ili pogoršanje sljedećih stanja, ali ne može se donijeti zaključak o njihovoj povezanosti s primjenom KHK-ova: žutica i/ili pruritus povezan s kolestazom, nastanak žučnih kamenaca, porfirija, sistemski eritemski lupus, hemolitički uremijski sindrom, Sydenhamova koreja, gestacijski herpes, gubitak sluha povezan s otosklerozom.

Egzogeni estrogen može izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene KHK-a sve dok se pokazatelji funkcije jetre ne vrate na normalne vrijednosti. Ponovna pojava kolestatske žutice koja je prvi put nastupila tijekom trudnoće ili prethodne primjene spolnih steroida zahtijeva obustavu primjene KHK-ova.

Iako KHK-ovi mogu utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju i podnošenje glukoze, nema dokaza da je potrebno mijenjati terapijski režim u žena sa šećernom bolešću koje koriste niskodozne KHK-ove (koji sadrže < 50 µg etinilestradiola). Međutim, žene sa šećernom bolešću potrebno je pažljivo nadzirati, osobito tijekom početnog razdoblja primjene KHK-ova.

Kod primjene KHK-ova prijavljeno je pogoršanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa.

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je dobro poznat čimbenik rizika za suicidalno ponašanje i samoubojstvo. U slučaju promjena raspoloženja i simptoma depresije, uključujući i u razdoblju ubrzo nakon početka primjene, ženama treba savjetovati da se obrate svom liječniku.

Ponekad se može javiti kloazma, osobito u žena koje su imale kloazmu u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju KHK-ove.

*Medicinski pregled/savjetovanje*
Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja Drovelis tableta mora se razmotriti cjelokupna povijest bolesti (uključujući obiteljsku povijest bolesti) i isključiti trudnoća. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, vodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). Važno je ženi skrenuti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući rizik povezan s Drovelis tabletama u usporedbi s drugim KHK-ovima, simptome VTE-a i ATE-a, poznate čimbenike

rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu. Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu o lijeku i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i prilagoditi svakoj ženi pojedinačno.
Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije virusom humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*, HIV) i/ili sindroma stečene imunodeficijencije (engl. *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS) ni drugih spolno prenosivih bolesti.

*Smanjena djelotvornost*
Djelotvornost KHK-ova može biti smanjena u slučaju propuštanja tableta (vidjeti dio 4.2), probavnih smetnji tijekom uzimanja ružičastih aktivnih tableta (vidjeti dio 4.2) ili istodobnog uzimanja lijekova (vidjeti dio 4.5).

*Kontrola ciklusa*
Nepredviđeno krvarenje (točkasto ili probojno krvarenje) može se javiti kod svih KHK-ova, osobito tijekom prvih mjeseci primjene. Stoga ocjena bilo kakvog neredovitog krvarenja ima smisla tek nakon razdoblja prilagodbe od približno tri ciklusa. Nepredviđeno probojno ili točkasto krvarenje nastupilo je u 14 – 20% žena koje su uzimale Drovelis. U većini tih slučajeva radilo se samo o točkastom krvarenju.

Ako neredovita krvarenja potraju ili uslijede nakon prethodnih redovitih ciklusa, potrebno je razmotriti nehormonske uzroke i poduzeti odgovarajuće dijagnostičke mjere kako bi se isključile zloćudne bolesti ili trudnoća. Te mjere mogu uključivati i kiretažu.

Kod malog postotka žena (6 – 8%) može izostati prijelomno krvarenje tijekom razdoblja uzimanja placebo tableta. Ako ne dođe do prijelomnog krvarenja, a Drovelis se uzimao u skladu s uputama opisanima u dijelu 4.2, žena vjerojatno nije trudna. Međutim, ako se Drovelis nije uzimao prema uputama ili ako su izostala dva uzastopna prijelomna krvarenja, prije nastavka uzimanja Drovelis tableta mora se isključiti trudnoća.

*Laboratorijske pretrage*
Primjena kontracepcijskih steroida može utjecati na nalaze nekih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i bubrega, plazmatske vrijednosti proteina (nosača), npr. globulina koji vezuje kortikosteroide (engl. *corticosteroid binding globulin*, CBG) i lipidnih/lipoproteinskih frakcija, parametre metabolizma ugljikohidrata te parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene najčešće ostaju unutar granica normalnih laboratorijskih vrijednosti. Blago antimineralokortikoidno djelovanje drospirenona uzrokuje povećanje plazmatske aktivnosti renina i plazmatske vrijednosti aldosterona.

*Pomoćne tvari*
Žene s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: Treba pročitati informacije o lijekovima koji se istodobno primjenjuju kako bi se utvrdile moguće interakcije.

Farmakokinetičke interakcije

*Učinci drugih lijekova na Drovelis*

Moguće su interakcije s lijekovima koji induciraju mikrosomske enzime, što dovodi do pojačanog klirensa spolnih hormona, koji za posljedicu može imati probojno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije.

- *Liječenje*

Indukcija enzima primjetna je već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima obično je primjetna unutar nekoliko tjedana. Nakon prestanka primjene lijeka, indukcija enzima može se održati tijekom približno 4 tjedna.

- *Kratkoročno liječenje*

Žene koje se liječe lijekovima koji induciraju enzime trebale bi uz KHK privremeno koristiti i mehaničku kontracepciju ili neku drugu metodu kontracepcije. Mehanička se kontracepcija mora koristiti tijekom cijelog razdoblja istodobne primjene lijeka te još 28 dana nakon prestanka njegove primjene. Ako istodobno liječenje potraje i nakon razdoblja uzimanja ružičastih aktivnih tableta iz pakiranja KHK-a, bijele placebo tablete moraju se baciti i odmah treba početi uzimati tablete iz sljedećeg pakiranja KHK-a.

- *Dugoročno liječenje*

U žena koje se dugotrajno liječe lijekovima koji induciraju jetrene enzime preporučuje se neka druga pouzdana, nehormonska metoda kontracepcije.

U literaturi su prijavljene sljedeće interakcije.

*Lijekovi koji pojačavaju klirens KHK-ova (indukcija enzima), npr.:*

Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin te lijekovi za liječenje HIV infekcije (npr. ritonavir, nevirapin i efavirenz), a potencijalno i felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramat i pripravci koji sadrže biljni lijek gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

*Lijekovi s varijabilnim učincima na klirens KHK-ova:*

Kada se primjenjuju istodobno s KHK-ovima, mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije s inhibitorima HCV-a, mogu povećati ili smanjiti plazmatske koncentracije estrogena i progestagena. Učinak tih promjena može u nekim slučajevima biti klinički značajan.

Stoga je potrebno pročitati informacije o lijekovima za HIV/HCV koji se istodobno primjenjuju, kako bi se identificirale moguće interakcije i sve preporuke povezane s njima. U slučaju bilo kakve sumnje, žene koje se liječe inhibitorom proteaze ili nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze trebaju koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

*Lijekovi koji smanjuju klirens KHK-ova (inhibitori enzima):*

Klinički značaj potencijalnih interakcija s inhibitorima enzima i dalje je nepoznat. Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 može povećati plazmatske koncentracije estrogena, progestagena ili obiju tih tvari.

- *Moguće interakcije s drospirenonom*

U ispitivanju višestrukih doza kombinacije drospirenona (3 mg/dan) i etinilestradiola (0,02 mg/dan), istodobna primjena snažnog inhibitora CYP3A4 ketokonazola tijekom 10 dana povećala je područje ispod krivulje tijekom 24-satnog razdoblja ($AUC_{(0-24h)}$) drospirenona 2,7 puta, a $AUC_{(0-24h)}$ etinilestradiola 1,4 puta.

- *Moguće interakcije s estetrolom*

Estetrol prvenstveno podliježe glukuronidaciji djelovanjem enzima UDP-glukuronoziltransferaze (UGT) 2B7 (vidjeti dio 5.2 „Farmakokinetička svojstva“). Nisu opažene klinički relevantne interakcije između estetrola i valproatne kiseline, koja je snažan inhibitor UGT-a.

<u>*Učinci Drovelis tableta na druge lijekove*</u>

Oralni kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam nekih drugih djelatnih tvari. U skladu s time, njihove se koncentracije u plazmi i tkivu mogu ili povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (npr. lamotrigin).

Ispitivanja inhibicije *in vitro* i ispitivanja interakcija *in vivo* u žena koje su dobrovoljno koristile omeprazol, simvastatin i midazolam kao indikativni supstrat pokazala su da interakcija drospirenona u dozama od 3 mg s metabolizmom drugih djelatnih tvari nije vjerojatna.

Prema ispitivanjima inhibicije *in vitro*, interakcija estetrola sadržanog u Drovelis tabletama s metabolizmom drugih djelatnih tvari nije vjerojatna.

Farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena s lijekovima za HCV koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega) može povećati rizik od povišenja vrijednosti ALT-a u korisnica lijekova koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK-ovi (vidjeti dio 4.4). U korisnica lijekova koji su sadržavali druge estrogene, koji nisu etinilestradiol, stopa povišenja vrijednosti ALT-a bila je slična onoj zabilježenoj u žena koje nisu primale nikakve estrogene; međutim, s obzirom na ograničen broja žena koje su uzimale te druge estrogene, preporučuje se oprez kod istodobne primjene s kombiniranim terapijskim režimom koji sadrži ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega), kao i kod istodobne primjene s terapijskim režimom koji sadrži glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.4).

U žena bez oštećenja funkcije bubrega, istodobna primjena drospirenona i inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE) ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) nije pokazala značajan učinak na serumsku vrijednost kalija. Međutim, istodobna primjena Drovelis tableta s antagonistima aldosterona ili diureticima koji štede kalij nije se ispitivala. U tom je slučaju potrebno kontrolirati serumsku vrijednost kalija tijekom prvog ciklusa primjene. Vidjeti i dio 4.4.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Drovelis nije indiciran za primjenu tijekom trudnoće.

Ako žena zatrudni tijekom uzimanja Drovelis tableta, njihova se daljnja primjena mora odmah prekinuti.

Podaci o primjeni Drovelis tableta u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). S obzirom na iskustvo s primjenom u životinja, ne mogu se isključiti štetni učinci uzrokovani hormonskom aktivnošću djelatnih tvari.

Pri ponovnom uvođenju Drovelis tableta u obzir treba uzeti povećan rizik od VTE-a tijekom razdoblja nakon poroda (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dojenje

Male količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučiti u majčino mlijeko i mogle bi utjecati na dijete.

KHK-ovi mogu utjecati na dojenje jer mogu smanjiti količinu mlijeka i promijeniti njegov sastav. Stoga se primjena KHK-ova ne preporučuje dok žena potpuno ne prekine dojenje, a ženama koje žele nastaviti dojiti treba predložiti neku drugu metodu kontracepcije.

Plodnost

Drovelis je indiciran za oralnu kontracepciju. Za informacije o ponovnoj uspostavi plodnost vidjeti dio 5.1.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Drovelis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave uz Drovelis su metroragija (4,3%), glavobolja (3,2%), akne (3,2%), vaginalno krvarenje (2,7%) i dismenoreja (2,4%).

Tablični prikaz nuspojava

Utvrđene nuspojave navedene su u nastavku (vidjeti tablicu 3).
Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sljedećim kategorijama učestalosti: često(≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100) i rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000).

**Tablica 3: Popis nuspojava**

| **Klasifikacija organskih sustava** | **Često** | **Manje često** | **Rijetko** |
|---|---|---|---|
| Infekcije i infestacije | | gljivična infekcija<br>vaginalna infekcija<br>infekcija mokraćnih putova | mastitis |
| Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) | | | fibroadenom dojke |
| Poremećaji imunološkog sustava | | | preosjetljivost |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | poremećaj teka | hiperkalijemija<br>zadržavanje tekućine |
| Psihijatrijski poremećaji | poremećaji i smetnje raspoloženja(1)<br>poremećaj libida | depresija(2)<br>anksiozni poremećaj(3)<br>nesanica<br>emocionalni poremećaj(4)<br>stres | nervoza |
| Poremećaji živčanog sustava | glavobolja | migrena<br>omaglica<br>parestezija<br>somnolencija | amnezija |
| Poremećaji oka | | | poremećaj vida<br>zamagljen vid<br>suho oko |
| Poremećaji uha i labirinta | | | vrtoglavica |

| Klasifikacija organskih sustava | Često | Manje često | Rijetko |
|---|---|---|---|
| Krvožilni poremećaji | | navala vrućine | hipertenzija<br>venska tromboza<br>tromboflebitis<br>hipotenzija<br>varikozna vena |
| Poremećaji probavnog sustava | bol u abdomenu<br>mučnina | distenzija abdomena<br>povraćanje<br>proljev | gastroezofagealna refluksna bolest<br>kolitis<br>poremećaj gastrointestinalnog motiliteta<br>konstipacija<br>dispepsija<br>flatulencija<br>suha usta<br>oticanje usana |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | akne | alopecija<br>hiperhidroza(5)<br>kožni poremećaji(6) | dermatitis(7)<br>poremećaj pigmentacije(8)<br>hirzutizam<br>seboreja<br>pruritus<br>oticanje lica<br>urtikarija<br>promjena boje kože |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | | bol u leđima | mišićni grčevi<br>nelagoda u ekstremitetima<br>oticanje zglobova<br>bol u ekstremitetu |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | | spazam mokraćnog mjehura<br>neuobičajen miris urina |
| Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje | | | ektopična trudnoća |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | bol u dojkama<br>metroragija<br>vaginalno krvarenje<br>dismenoreja<br>menoragija | neuobičajeno prijelomno krvarenje(9)<br>oticanje dojki<br>vulvovaginalni poremećaj(10)<br>vaginalni iscjedak<br>predmenstrualni sindrom<br>masa u dojci(11)<br>spazam maternice<br>krvarenje iz maternice<br>menometroragija<br>dispareunija | cista na jajniku<br>poremećaji laktacije<br>poremećaj endometrija<br>disfunkcionalno krvarenje iz maternice<br>bol u zdjelici<br>poremećaj bradavica<br>promjena boje dojki<br>krvarenje pri spolnom odnosu |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | umor<br>edem<br>bol u prsištu<br>neuobičajeno osjećanje | malaksalost(12)<br>bol<br>hipertermija |

| Klasifikacija organskih sustava | Često | Manje često | Rijetko |
|---|---|---|---|
| Pretrage | fluktuiranje tjelesne težine | povišene vrijednosti jetrenih enzima<br>odstupanja u vrijednostima lipida | povišen krvni tlak<br>odstupanja u nalazima testova funkcije bubrega<br>povišene krvne vrijednosti kalija<br>povišene krvne vrijednosti glukoze<br>snižene vrijednosti hemoglobina<br>snižene serumske vrijednosti feritina<br>krv u urinu |

(1) uključujući afektivnu labilnost, ljutnju, euforično raspoloženje, razdražljivost, izmijenjeno raspoloženje i nagle promjene raspoloženja
(2) uključujući depresivno raspoloženje, simptome depresije, plačljivost i depresiju
(3) uključujući agitaciju, anksioznost, generalizirani anksiozni poremećaj i napadaj panike
(4 )uključujući emocionalni poremećaj, emocionalnu uznemirenost i plakanje
(5) uključujući noćno znojenje, hiperhidrozu i hladan znoj
(6) uključujući suhu kožu, osip i oticanje kože
(7) uključujući dermatitis i ekcem
(8) uključujući kloazmu i hiperpigmentaciju kože
(9) uključujući neuobičajeno prijelomno krvarenje, amenoreju, poremećaj menstrualnog ciklusa, neredovite mjesečnice, oligomenoreju i polimenoreju
(10) uključujući neugodan miris iz rodnice, vulvovaginalnu nelagodu, vulvovaginalnu suhoću, vulvovaginalnu bol, vulvovaginalni pruritus i osjećaj žarenja u vulvovaginalnom području
(11) uključujući masu u dojci i fibrocističnu bolest dojke
(12) uključujući malaksalost i smanjen funkcionalni status

Opis odabranih nuspojava

U žena koje koriste KHK-ove opažen je povećan rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.

U korisnica KHK-ova prijavljene su sljedeće ozbiljne nuspojave, koje su detaljnije opisane u dijelu 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi“:
- venski tromboembolijski poremećaji
- arterijski tromboembolijski poremećaji
- hipertenzija
- jetreni tumori
- nastup ili pogoršanje stanja za koja se ne može pouzdano potvrditi povezanost s primjenom KHK-ova: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, miom maternice, porfirija, sistemski eritemski lupus, gestacijski herpes, Sydenhamova koreja, hemolitički uremijski sindrom, kolestatska žutica
- kloazma
- akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid primjene KHK-a sve dok se pokazatelji funkcije jetre ne vrate na normalne vrijednosti
- egzogeni estrogen može izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema

Među korisnicama KHK-ova vrlo je blago povišena učestalost dijagnoze raka dojke. Budući da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, dodatni je broj dijagnoza malen u odnosu na ukupan rizik od raka dojke. Uzročna povezanost s primjenom KHK-ova nije poznata. Za više informacija vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.

*Interakcije*
Interakcije između oralnih kontraceptiva i drugih lijekova (induktora enzima) mogu uzrokovati probojno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija
U ispitivanju faze 3 koje je uključivalo 105 adolescentica u dobi od 12 do 17 godina, lijek Drovelis se dobro podnosio tijekom 6 ciklusa primjene, a tijekom ispitivanja nisu se pojavila sigurnosna pitanja. Najčešće prijavljene nuspojave u populaciji adolescentica bile su dismenoreja (1,9%) i mučnina (1,9%). Drugi štetni događaji zabilježeni su u ≤ 1% populacije uključene u ispitivanje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

### 4.9 Predoziranje

Zasad nema iskustva s predoziranjem Drovelis tabletama. Općenito iskustvo s kombiniranim oralnim kontraceptivima pokazuje da se u slučaju predoziranja ružičastim aktivnim tabletama mogu pojaviti sljedeći simptomi: mučnina, povraćanje i prijelomno krvarenje. Prijelomno krvarenje može se pojaviti i u djevojaka koje još nisu imale menarhu, ako slučajno uzmu kontraceptiv. Ne postoji protulijek pa daljnje liječenje treba biti simptomatsko.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav, progestageni i estrogeni, fiksne kombinacije, ATK oznaka: G03AA18

Mehanizam djelovanja

Drovelis sadrži estrogen estetrol i progestagen drospirenon. Estetrol je estrogen koji se stvara samo tijekom trudnoće u jetri ljudskog fetusa.

Estetrol pokazuje antigonadotropnu aktivnost koju karakterizira o dozi ovisno sniženje serumskih vrijednosti i folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH).

Progestagen drospirenon ima progestagenska, antigonadotropna, antiandrogena i blaga antimineralokortikoidna svojstva, ali ne ostvaruje estrogensko, glukokortikoidno ni antiglukokortikoidno djelovanje. Ta su svojstva farmakološki slična onima prirodnog hormona progesterona.

Kontracepcijski učinak Drovelis tableta temelji se na interakciji različitih čimbenika, od kojih je najvažniji inhibicija ovulacije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su dva globalna klinička ispitivanja: jedno pivotalno ispitivanje u EU-u/Rusiji i potporno ispitivanje u SAD-u. Ispitivanja su se provodila među ženama u dobi od 16 do 50 godina, a kontraceptiv se primjenjivao tijekom 13 ciklusa/1 godine.

Pearlovi indeksi za žene u dobi od 18 do 35 godina utvrđeni u pivotalnom ispitivanju provedenom u EU-u/Rusiji na temelju ukupno 14 759 ciklusa, koji nisu uključivali cikluse u kojima se koristila rezervna kontracepcija ni one u kojima nije bilo spolne aktivnosti, bili su sljedeći:
Neuspjeh metode: 0,26 (gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti: 0,77)
Neuspjeh metode i nepravilno korištenje: 0,44 (gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti: 1,03)

U ispitivanju provedenom u SAD-u utvrđeni su viši Pearlovi indeksi od onih zabilježenih u ispitivanju koje je provedeno u EU-u/Rusiji. Poznato je da su Pearlovi indeksi u ispitivanjima koja se provode u SAD-u viši nego u onima koja se provode u EU-u, no uzrok te nepodudarnosti nije poznat.

U randomiziranom otvorenom ispitivanju utvrđeno je da se u 97% žena iz skupine koja je uzimala Drovelis ovulacija povratila do kraja ciklusa koji je uslijedio nakon prekida primjene kontraceptiva.

U jednom su se kliničkom ispitivanju u podskupini žena (n=108) ocjenjivale histološke značajke endometrija nakon 13 ciklusa primjene. Nije bilo odstupanja od normalnih nalaza.

Pedijatrijska populacija
Multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 3 s jednom ispitivanom skupinom za procjenu sigurnosti, suradljivosti (engl. *compliance*) i farmakokinetike (PK) lijeka Drovelis u adolescentica nakon menarhe, provedeno je u Europi u 105 adolescentica u dobi od 12 do 17 godina, tijekom 6 ciklusa. Podaci o planiranom i neplaniranom krvarenju u adolescentica pokazali su dobru kontrolu ciklusa i prihvatljiv obrazac te su bili u skladu s rezultatima ispitivanja faze 3 u odraslih žena. Liječenje lijekom Drovelis je u adolescentica dovelo do smanjenja simptoma dismenoreje, što se očitovalo smanjenjem rezultata na vizualnoj analognoj skali za više od 30% i smanjenom primjenom lijekova za ublažavanje simptoma (engl. *rescue medication)* nakon 3 ciklusa primjene, s učincima koji su trajali do kraja ispitivanja. Dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

*Estetrol*

Apsorpcija
Estetrol se nakon ingestije brzo apsorbira. Nakon uzimanja Drovelis tableta prosječna vršna plazmatska koncentracija od 18 ng/ml postiže se 0,5 - 2 sata nakon ingestije jedne doze. Sveukupna izloženost estetrolu slična je neovisno o unosu hrane. $C_{max}$ estetrola smanjuje se za približno 50% kod primjene nakon obroka.

Distribucija
Estetrol se ne vezuje za globulin koji vezuje spolne hormone (engl. *sex hormone binding globulin*, SHBG). Estetrol je pokazao umjeren stupanj vezivanja za proteine u ljudskoj plazmi (45,5% - 50,4%) i albumin u ljudskom serumu (58,6%) te nizak stupanj vezivanja za humani alfa-glikoprotein (11,2%). Estetrol se u jednakoj mjeri distribuira u eritrocite i plazmu.

Ispitivanja *in vitro* ukazala su na to da je estetrol supstrat prijenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Međutim, istodobna primjena s lijekovima koji utječu na aktivnost P-gp-a i BCRP-a vjerojatno neće dovesti do klinički značajnih interakcija s estetrolom.

Biotransformacija
Nakon peroralne primjene estetrol podliježe opsežnom metabolizmu faze 2, pri čemu nastaju glukuronidni i sulfatni konjugati. Dva glavna metabolita – estetrol-3-glukuronid i estetrol-16-glukuronid – pokazuju zanemarivu estrogensku aktivnost. UGT2B7 dominantni je izooblik UGT-a koji sudjeluje u biotransformaciji estetrola u direktni glukuronid. Estetrol podliježe sulfataciji, prvenstveno djelovanjem specifične estrogenske sulfotransferaze (engl. *specific oestrogen sulfotransferase*, SULT1E1).

Eliminacija
Opaženo je da terminalno poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) estetrola u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 24 sata.
Nakon primjene jedne peroralne doze otopine [$^{14}$C]-estetrola od 15 mg približno 69% ukupne pronađene radioaktivnosti izlučilo se u urin, a 21,9% u feces.

Linearnost/nelinearnost
Kad se Drovelis primjenjuje u 1 - 5 puta većoj dozi, plazmatske razine estetrola ne pokazuju nikakvo značajno odstupanje od proporcionalnosti dozi, ni nakon primjene samo jedne doze ni u stanju dinamičke ravnoteže.

Stanje dinamičke ravnoteže
Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 5 dana. $C_{max}$ estetrola iznosi približno 17,9 ng/ml, a postiže se 0,5 - 2 sata nakon primjene. Prosječna serumska koncentracija iznosi 2,46 ng/ml. Akumulacija je vrlo ograničena, uz dnevnu vrijednost područja ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) u stanju dinamičke ravnoteže koja je 60% veća nego nakon primjene samo jedne doze.

*Drospirenon*

Apsorpcija
Drospirenon se apsorbira brzo i gotovo potpuno. Nakon peroralne primjene Drovelis tableta, $C_{max}$ od približno 48,7 ng/ml postiže se približno 1 – 3 sata nakon višekratne ingestije. Bioraspoloživost se kreće između 76% i 85%. Sveukupna izloženost drospirenonu slična je neovisno o unosu hrane oko vremena uzimanja Drovelis tableta.

Distribucija
Drospirenon se vezuje za serumski albumin, ali ne i za SHBG ili CBG. Samo 3 - 5% ukupne serumske koncentracije djelatne tvari prisutno je u obliku slobodnih steroida. Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije drospirenona iznosi 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotransformacija
Drospirenon se nakon peroralne primjene opsežno metabolizira. Glavni metaboliti u plazmi su drospirenon u obliku kiseline, koji nastaje otvaranjem laktonskog prstena, te 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat, koji nastaje redukcijom nakon koje slijedi sulfatacija. Drospirenon podliježe i oksidacijskom metabolizmu u kojem CYP3A4 djeluje kao katalizator.

Eliminacija
Nakon peroralne primjene Drovelis tableta serumske vrijednosti drospirenona smanjuju se uz opaženo terminalno poluvrijeme eliminacije od približno 34 sata. Brzina metaboličkog klirensa drospirenona u serumu iznosi 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. Drospirenon se u neizmijenjenom obliku izlučuje samo u tragovima. Metaboliti drospirenona izlučuju se kroz feces i urin uz omjer izlučivanja od približno 1,2 do 1,4. Poluvrijeme ($t_{1/2}$) izlučivanja metabolita kroz urin i feces iznosi približno 40 sati.

Linearnost/nelinearnost
Kod primjene u dozi od 3 do 15 mg, plazmatske vrijednosti drospirenona ne pokazuju nikakvo značajno odstupanje od proporcionalnosti dozi, ni nakon primjene samo jedne doze ni u stanju dinamičke ravnoteže.

Stanje dinamičke ravnoteže
Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 10 dana. $C_{max}$ drospirenona od približno 48,7 ng/ml postiže se otprilike 1 – 3 sata nakon primjene. Srednja vrijednost koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže tijekom 24-satnog razdoblja doziranja iznosi približno 22 ng/ml. Akumulacija je vrlo ograničena, uz dnevnu vrijednost AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže koja je 80% veća nego nakon primjene samo jedne doze.

Posebne populacije

*Oštećenje funkcije bubrega*

*Estetrol*

Provedeno je ispitivanje kako bi se procijenio utjecaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku estetrola u žena s normalnom funkcijom bubrega, blagim oštećenjem funkcije bubrega (apsolutna brzina glomerularne filtracije (GFR) ≥60 do <90 ml/min), umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR ≥30 do <60 ml/min) i teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 ml/min), prilikom koje im je dana jednokratna peroralna doza od 20 mg estetrol hidrata.

Rezultati pokazuju da su omjeri $C_{max}$ i $AUC_{inf}$ za estetrol bili ~1,1 puta i ~1,7 puta veći u žena s blagim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ženama s normalnom funkcijom bubrega; ~1,8 puta i ~2,3 puta veći u žena s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ženama s normalnom funkcijom bubrega; te ~1,5 puta i ~2,3 puta veći u žena s teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ženama s normalnom funkcijom bubrega.

Bubrežni klirens (CLr) bio je smanjen za 20% u skupini s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 40% u skupini s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i 71% u skupini s teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi sa skupinom s normalnom funkcijom bubrega.

Rezultati ispitivanja pokazuju da bi povećanje izloženosti estetrolu u plazmi u ispitanika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega moglo biti klinički relevantno u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2).

*Drospirenon*

U ispitivanju u kojem se drospirenon primjenjivao sam u peroralnoj dozi od 3 mg tijekom 14 dana, serumske vrijednosti drospirenona u stanju dinamičke ravnoteže u žena s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina (CLcr) = 50-80 ml/min) bile su usporedive s onima u žena s normalnom funkcijom bubrega. Serumske vrijednosti drospirenona u serumu bile su prosječno 37% više u žena s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr=30 – 50 ml/min) nego u žena s normalnom funkcijom bubrega.

*Oštećenje funkcije jetre*

*Estetrol*
Provedeno je ispitivanje u žena s normalnom funkcijom jetre, blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A), umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), prilikom koje im je dana jednokratna peroralna doza od 20 mg estetrol hidrata.
Rezultati pokazuju da su omjeri $C_{max}$ i $AUC_{inf}$ za estetrol bili ~1,7 puta i ~1,1 puta veći u žena s blagim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s ženama s normalnom funkcijom jetre; ~1,9 puta i ~1,0 puta veći u žena s umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s ženama s normalnom funkcijom jetre; te ~5,4 i ~1,9 puta veći u žena s teškim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s ženama s normalnom funkcijom jetre.

*Drospirenon*
U kliničkom ispitivanju jednokratne doze, klirens drospirenona (CL/F) nakon peroralne primjene bio je približno 50% manji u dobrovoljki s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nego u žena s normalnom funkcijom jetre.

*Pedijatrijska populacija*
Koncentracije ($C_{trough}$) u stanju dinamičke ravnoteže ostaju stabilne kroz cikluse i slične su u odraslih i adolescentica.

Druge posebne populacije

*Etničke skupine*
Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici estetrola ili drospirenona između žena japanskog podrijetla i bjelkinja nakon primjene jednokratne doze Drovelis tableta.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza estetrola, drospirenona ili njihove kombinacije ukazala su na očekivane estrogenske i gestagenske učinke.

Nakon ponovljene primjene kombinacije tih dviju djelatnih tvari u majmuna opažene su histološke promjene srčane klijetke koje nisu imale kliničkih učinaka, i to pri razinama izloženosti većima od onih koje se bilježe u korisnica Drovelis tableta (~27 puta većima za estetrol i ~3,5 puta većima za drospirenon).

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti estetrola provedena na štakorima i kunićima pokazala su toksične učinke na zametak i plod životinja pri klinički značajnim razinama izloženosti, koji bi mogli ovisiti o uterotoničkim učincima u kasnoj fazi gestacije.

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti kombinacije tih dviju djelatnih tvari. Estetrol i drospirenon ne smatraju se genotoksičnima. Međutim, zna se da zbog svoje hormonske aktivnosti spolni steroidi mogu pospješiti rast određenih tkiva i tumora ovisnih o hormonima.

Ispitivanja kojima se ocjenjivao rizik drospirenona za okoliš pokazala su da bi drospirenon mogao predstavljati rizik za vodeni svijet (vidjeti dio 6.6). Ispitivanja u kojima se ocjenjivao rizik estetrola za okoliš, uključujući prošireno ispitivanje reprodukcije kroz jednu generaciju na rižinim ribicama (medaka), ukazala su na to da predviđena izloženost okoliša estetrolu neće utjecati na vodeni ekosustav.

# 6. FARMACEUTSKI PODACI

## 6.1 Popis pomoćnih tvari

Ružičaste aktivne filmom obložene tablete

*Jezgra tablete*
laktoza hidrat
natrijev škroboglikolat
kukuruzni škrob
povidon K30
magnezijev stearat (E470b)

*Ovojnica tablete*
hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
talk (E553b)
pamučikino ulje, hidrogenirano
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

Bijele filmom obložene placebo tablete

*Jezgra tablete*
laktoza hidrat
kukuruzni škrob

magnezijev stearat (E470b)

*Ovojnica tablete*
hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
talk (E553b)
pamučikino ulje, hidrogenirano
titanijev dioksid (E171)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3 Rok valjanosti

4 godine.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Proziran PVC/aluminijski blister koji sadrži 28 filmom obloženih tableta (24 ružičaste aktivne tablete i 4 bijele placebo tablete) u kutiji s etui vrećicom i 1, 3, 6 ili 13 samoljepljivih naljepnica s oznakama dana u tjednu.

Veličine pakiranja: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) i 364 (13 × 28) filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Lijekovi koji sadrže drospirenon mogu predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. svibnja 2021.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

# PRILOG II.

**A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Njemačka

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

## C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja Drovelis tableta na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja će s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog materijala, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Svrha edukacijskih materijala jest pružiti smjernice o tome kako upravljati rizikom od tromboembolijskih događaja.

Nositelj odobrenja dužan je u svim državama članicama u kojima se Drovelis stavlja na tržište osigurati da svi zdravstveni radnici i korisnice/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati, izdavati ili uzimati Drovelis imaju pristup:

- Kontrolnom popisu za propisivače
- Kartici s informacijama za žene

Svrha kontrolnog popisa za propisivače jest potaknuti razgovor između propisivača i žene kako bi se utvrdilo ispunjava li žena uvjete za uzimanje Drovelis tableta, osobito što se tiče prisutnosti bilo kakvih kontraindikacija ili čimbenika rizika za tromboembolijske događaje.

Kontrolni popis za propisivače treba sadržavati sljedeće ključne elemente:

- teme o kojima propisivač treba razgovarati sa ženom (rizik od tromboembolije kod primjene KHK-a, učinak intrinzičnih čimbenika rizika, obraćanje pozornosti na znakove i simptome tromboze)
- kontrolni popis kontraindikacija
- kontrolni popis čimbenika rizika
- podsjetnik da žene treba upozoriti na situacije u kojima je rizik od tromboembolije povećan i uputiti ih da kažu zdravstvenim radnicima da uzimaju KHK

Kartica s informacijama za žene dolazi u pakiranju tableta, a njezin se tekst nalazi u Prilogu III. Svrha Kartice s informacijama za žene jest pružiti ženama informacije o riziku od tromboembolije povezanom s kombiniranim oralnim kontracepcijskim tabletama, poznatim čimbenicima rizika te znakovima i simptomima venske i arterijske tromboembolije, kao i naglasiti važnost ranog otkrivanja bilo kakvog tromboembolijskog događaja.

**PRILOG III.**

**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

# A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Drovelis 3 mg/14,2 mg filmom obložene tablete
drospirenon/estetrol

## 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna ružičasta aktivna tableta sadrži 3 mg drospirenona i 14,2 mg estetrola u obliku estetrol hidrata.
Bijela placebo (neaktivna) tableta ne sadrži djelatne tvari.

## 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

## 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

28 (1 x 28) filmom obloženih tableta
84 (3 x 28) filmom obložene tablete
168 (6 x 28) filmom obloženih tableta
364 (13 x 28) filmom obložene tablete

## 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

## 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

## 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta, Mađarska

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 13. BROJ SERIJE

Serija

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Drovelis

## 17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

## 18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

## 1. NAZIV LIJEKA

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

## 2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gedeon Richter Plc.

## 3. ROK VALJANOSTI

EXP

## 4. BROJ SERIJE

Lot

## 5. DRUGO

Početak
1 → 2 → 3 → 4 → 5 → … → 28

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI NALJEPNICA**

**NALJEPNICA**

Odaberite naljepnicu koja počinje prvim danom uzimanja tableta i zalijepite je unutar okvira na prednjoj strani blister kartice, na simbol „⇨“.
Svaki će se dan poravnati s redovima tableta.
Ako propustite uzeti tabletu, pogledajte uputu o lijeku.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pon | Uto | Sri | Čet | Pet | Sub | Ned |
| Uto | Sri | Čet | Pet | Sub | Ned | Pon |
| Sri | Čet | Pet | Sub | Ned | Pon | Uto |
| Čet | Pet | Sub | Ned | Pon | Uto | Sri |
| Pet | Sub | Ned | Pon | Uto | Sri | Čet |
| Sub | Ned | Pon | Uto | Sri | Čet | Pet |
| Ned | Pon | Uto | Sri | Čet | Pet | Sub |

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI KARTICA S INFORMACIJAMA ZA ŽENE**

## KARTICA S INFORMACIJAMA ZA ŽENE

### VAŽNE INFORMACIJE O DROVELIS TABLETAMA I RIZIKU OD KRVNIH UGRUŠAKA

Svi kombinirani kontraceptivi kao što je Drovelis povećavaju rizik od nastanka krvnog ugruška. Ukupan rizik od nastanka krvnog ugruška zbog uzimanja Drovelis tableta je nizak, ali ugrušci mogu biti ozbiljni te u vrlo rijetkim slučajevima imati čak i smrtni ishod.

Vrlo je važno da znate prepoznati kada biste mogli imati veći rizik od nastanka krvnog ugruška, na koje znakove i simptome trebate pripaziti te što trebate poduzeti.

**U kojim je slučajevima rizik od nastanka krvnog ugruška najveći?**

- tijekom prvih godinu dana uzimanja Drovelis tableta (uključujući slučajeve kad ponovno počinjete s primjenom nakon stanke od 4 ili više tjedana)
- ako ste pretili
- ako ste stariji od 35 godina
- ako imate člana obitelji koji je imao krvni ugrušak u relativno mladoj dobi (npr. prije 50. godine života)
- ako ste rodili unutar proteklih nekoliko tjedana

Ako pušite i stariji ste od 35 godina, strogo Vam se savjetuje da prestanete pušiti ili da koristite nehormonsku metodu kontracepcije.

**Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:**

- Jaku bol ili oticanje jedne noge, koje može biti praćeno osjetljivošću na dodir, toplinom ili promjenama u boji kože, npr. ako koža poblijedi, pocrveni ili poplavi. Moguće je da imate **duboku vensku trombozu**.
- Iznenadan neobjašnjiv nedostatak zraka ili ubrzano disanje; jaku bol u prsištu, koja se može pojačati kod dubokog disanja; iznenadan kašalj bez očitog uzroka (kod kojega može doći do iskašljavanja krvi). Moguće je da imate ozbiljnu komplikaciju duboke venske tromboze koja se zove **plućna embolija**. Do nje dolazi ako krvni ugrušak dospije iz noge u pluća.
- Bol u prsištu, često akutnu, a ponekad samo nelagodu, pritisak, težinu, nelagodu u gornjem dijelu tijela koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku i koja je praćena osjećajem punoće povezanim s probavnim smetnjama ili gušenjem, znojenjem, mučninom, povraćanjem ili omaglicom. Moguće je da imate **srčani udar**.
- Slabost ili utrnulost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela; otežan govor ili razumijevanje; iznenadnu smetenost; iznenadan gubitak vida ili zamagljen vid; jaku glavobolju/migrenu koja je jača nego inače. Moguće je da imate **moždani udar**.

**Pripazite na simptome krvnog ugruška, osobito:**

- ako ste vrlo nedavno imali operaciju
- ako već dugo mirujete (npr. zbog ozljede, bolesti ili noge u gipsu)
- ako dugo putujete (dulje od približno 4 sata)

**Nemojte zaboraviti reći svom liječniku, medicinskoj sestri ili kirurgu da uzimate Drovelis:**

- ako trebate ići na operaciju ili ste je imali
- ako se nađete u bilo kojoj situaciji u kojoj Vas zdravstveni radnik pita uzimate li bilo kakve lijekove

Za više informacija pročitajte priloženu uputu o lijeku ili posjetite stranicu [adresa internetske stranice nacionalnog nadležnog tijela].

Ako mislite da biste mogli imati nuspojavu povezanu s uzimanjem KHK-a, možete je prijaviti svom zdravstvenom radniku ili u skladu s nacionalnim zahtjevima za prijavljivanje.

# B. UPUTA O LIJEKU

**Uputa o lijeku: Informacije za korisnicu**

**Drovelis 3 mg/14,2 mg filmom obložene tablete**
drospirenon/estetrol

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Važne stvari koje treba znati o kombiniranim hormonskim kontraceptivima (KHK):**
- Ako se ispravno primjenjuju, jedna su od najpouzdanijih reverzibilnih metoda kontracepcije.
- Malo povećavaju rizik od nastanka krvnog ugruška u venama i arterijama, osobito u prvoj godini primjene ili kad se ponovno počinje s primjenom kombiniranog hormonskog kontraceptiva nakon stanke od 4 ili više tjedana.
- Budite oprezni i posjetite svog liječnika ako mislite da imate simptome kakve izaziva krvni ugrušak (pogledajte odlomak „Krvni ugrušci“ u dijelu 2.).

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi**


1. Što je Drovelis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Drovelis
3. Kako uzimati Drovelis
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Drovelis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije


## 1. Što je Drovelis i za što se koristi

Drovelis je kontracepcijska tableta koja se koristi za sprječavanje trudnoće.
- Dvadeset i četiri (24) ružičaste filmom obložene tablete aktivne su tablete koje sadrže malu količinu dvaju različitih ženskih hormona, koji se zovu estetrol i drospirenon.
- Četiri (4) bijele filmom obložene tablete neaktivne su tablete koje ne sadrže hormone, a nazivaju se placebo tabletama.
- Kontracepcijske tablete koje sadrže dva različita hormona, kao što je Drovelis, nazivaju se „kombinacijom“ ili „kombiniranim“ tabletama. Ta dva hormona djeluju zajedno kako bi spriječili ovulaciju (oslobađanje jajne stanice iz jajnika) i smanjili vjerojatnost da dođe do oplodnje bilo koje oslobođene jajne stanice, a time i trudnoće.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Drovelis

**Opće napomene**
Prije nego što počnete uzimati Drovelis trebate pročitati informacije o krvnim ugrušcima u dijelu 2. Osobito je važno da pročitate informacije o simptomima krvnog ugruška – pogledajte odlomak „Krvni ugrušci“ u dijelu 2.

Prije nego što možete početi uzimati Drovelis tablete, liječnik će Vam postaviti nekoliko pitanja o Vašem dosadašnjem zdravstvenom stanju i zdravstvenom stanju Vaših bliskih krvnih srodnika. Liječnik će Vam također izmjeriti krvni tlak i, ovisno o Vašoj osobnoj situaciji, možda obaviti neke druge pretrage.

U ovoj je uputi opisano nekoliko situacija u kojima morate prestati uzimati tablete ili u kojima pouzdanost tableta može biti smanjena. U takvim situacijama ne smijete stupati u spolne odnose ili morate koristiti dodatne nehormonske kontracepcijske mjere, npr. prezervativ ili neki drugi oblik mehaničke kontracepcije. Nemojte se služiti metodama praćenja plodnih dana ili tjelesne temperature. Te metode mogu biti nepouzdane jer ove tablete remete uobičajene promjene tjelesne temperature i cervikalne sluzi do kojih dolazi tijekom menstrualnog ciklusa.

**Drovelis, kao ni drugi hormonski kontraceptivi, ne štiti od infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV infekcije), sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS) ni drugih spolno prenosivih bolesti.**

**Nemojte uzimati Drovelis**
Nemojte uzimati Drovelis ako imate bilo koje od stanja navedenih u nastavku. Ako imate neko od stanja navedenih u nastavku, morate to reći svom liječniku. Liječnik će razgovarati s Vama o tome koji bi drugi oblik kontrole začeća mogao biti prikladniji za Vas.

- ako imate (ili ste ikada imali) krvni ugrušak u nekoj krvnoj žili nogu (duboka venska tromboza, DVT), pluća (plućna embolija, PE) ili drugih organa
- ako znate da imate poremećaj koji utječe na zgrušavanje krvi – na primjer, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S, nedostatak antitrombina III, faktor V Leiden ili antifosfolipidna protutijela
- ako morate ići na operaciju ili dugo mirujete (pogledajte odlomak „Krvni ugrušci“)
- ako ste ikada imali srčani ili moždani udar
- ako imate (ili ste ikad imali) anginu pektoris (stanje koje uzrokuje jaku bol u prsištu i može biti prvi znak srčanog udara) ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA – prolazni simptomi moždanog udara)
- ako imate neku od sljedećih bolesti, koje mogu povećati rizik od stvaranja ugruška u arterijama:
  - tešku šećernu bolest praćenu oštećenjem krvnih žila
  - vrlo visok krvni tlak
  - vrlo visoke vrijednosti masnoća u krvi (kolesterola ili triglicerida)
  - stanje koje se zove hiperhomocisteinemija
- ako imate (ili ste ikada imali) vrstu migrene koja se zove „migrena s aurom“
- ako imate (ili ste ikad imali) tumor jetre (dobroćudan ili zloćudan)
- ako imate (ili ste ikada imali) tešku bolest jetre i jetra Vam još ne radi normalno
- ako Vam bubrezi ne rade dobro (zatajenje bubrega)
- ako imate (ili ste ikad imali) rak dojke ili rak spolnih organa, ili ako postoji sumnja da imate rak dojke ili rak spolnih organa
- ako imate bilo kakvo nerazjašnjeno krvarenje iz rodnice
- ako ste alergični na estetrol ili drospirenon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako se bilo koje od tih stanja pojavi po prvi puta tijekom primjene Drovelis tableta, odmah ih prestanite uzimati i obavijestite svog liječnika. U međuvremenu koristite nehormonsku metodu kontracepcije. Pogledajte i odlomak „Opće napomene“ u dijelu 2.

**Upozorenja i mjere opreza**
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Drovelis.

Kada se trebate obratiti svom liječniku?

Potražite hitnu medicinsku pomoć
- ako primijetite moguće znakove krvnog ugruška koji mogu značiti da imate krvni ugrušak u nozi (tj. duboku vensku trombozu), krvni ugrušak u plućima (tj. plućnu emboliju), srčani ili moždani udar (pogledajte odlomak „Krvni ugrušci“ u nastavku)

Za opis simptoma ovih ozbiljnih nuspojava pročitajte odlomak „Kako prepoznati krvni ugrušak“.

**Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koje od sljedećih stanja.**
Ako se neko od tih stanja pojavi prvi put ili pogorša dok uzimate Drovelis tablete, također obavijestite svog liječnika:
- ako netko od Vaših bliskih krvnih srodnika ima ili je ikada imao rak dojke
- ako imate nasljedni ili stečeni angioedem. Lijekovi koji sadrže estrogene mogu uzrokovati ili pogoršati simptome angioedema. Odmah posjetite svog liječnika ako se pojave simptomi angioedema kao što su oticanje lica, jezika i/ili grla i/ili otežano gutanje ili koprivnjača, u kombinaciji s otežanim disanjem.
- ako imate bolest jetre ili žučnog mjehura
- ako imate bolest bubrega
- ako imate šećernu bolest
- ako imate depresiju
- ako imate epilepsiju (pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i Drovelis“ u dijelu 2.)
- ako imate Crohnovu bolest ili ulcerozni kolitis (kroničnu upalnu bolest crijeva)
- ako imate sistemski eritemski lupus (SLE – bolest koja zahvaća prirodni obrambeni sustav tijela)
- ako imate hemolitički uremijski sindrom (HUS – poremećaj zgrušavanja krvi koji uzrokuje zatajenje bubrega)
- ako imate anemiju srpastih stanica (nasljednu bolest crvenih krvnih stanica)
- ako imate povišene vrijednosti masnoća u krvi (hipertrigliceridemiju) ili ih je imao netko u Vašoj obitelji. Hipertrigliceridemija je povezana s povećanim rizikom od razvoja pankreatitisa (upale gušterače).
- ako trebate ići na operaciju ili dugo mirujete (pogledajte odlomak „Krvni ugrušci“ u dijelu 2.)
- ako ste nedavno rodili, imate povećan rizik od krvnih ugrušaka. Pitajte svog liječnika kad nakon poroda najranije možete početi uzimati Drovelis.
- ako imate upalu potkožnih vena (površinski tromboflebitis)
- ako imate varikozne vene
- ako imate ili ste ikada imali kloazmu (promjenu boje kože, osobito na licu ili vratu, koja se naziva „trudničkim mrljama“). U tom slučaju izbjegavajte izravno izlaganje suncu ili ultraljubičastoj svjetlosti.
- ako imate neku bolest koja se prvi put javila tijekom trudnoće ili prethodne primjene spolnih hormona (primjerice, gubitak sluha, bolest krvi koja se zove porfirija, osip kože praćen mjehurićima tijekom trudnoće [gestacijski herpes], bolest živaca kod koje dolazi do naglih nevoljnih pokreta tijela [Sydenhamova koreja])

**KRVNI UGRUŠCI**

Primjena kombiniranog hormonskog kontraceptiva kao što je Drovelis povećava rizik od razvoja krvnog ugruška u odnosu na to kad se on ne uzima. U rijetkim slučajevima krvni ugrušak može začepiti krvne žile i prouzročiti ozbiljne tegobe.

Krvni ugrušci mogu nastati:
- u venama (što se zove „venska tromboza“, „venska tromboembolija“ ili VTE)
- u arterijama (što se zove „arterijska tromboza“, „arterijska tromboembolija“ ili ATE)

Oporavak od krvnih ugrušaka ponekad nije potpun. Rijetko ugrušak može imati ozbiljne trajne posljedice, a vrlo rijetko može završiti i smrću.

**Važno je zapamtiti da je ukupan rizik od krvnog ugruška sa štetnim posljedicama zbog uzimanja Drovelis tableta malen.**

**KAKO PREPOZNATI KRVNI UGRUŠAK**

Potražite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma.

| Imate li neki od ovih znakova? | Koji je mogući uzrok? |
|---|---|
| - oticanje jedne noge ili oticanje duž vene na nozi ili stopalu, osobito ako ga prati:<br>  - bol ili osjetljivost u nozi, koji se mogu osjećati samo pri stajanju ili hodanju<br>  - pojačana toplina zahvaćene noge<br>  - promjena boje kože na nozi, npr. ako poblijedi, pocrveni ili poplavi | duboka venska tromboza |
| - iznenadan neobjašnjiv nedostatak zraka ili ubrzano disanje<br>- iznenadan kašalj bez očitog uzroka, koji može dovesti do iskašljavanja krvi<br>- oštru bol u prsištu koja se može pojačati kod dubokog disanja<br>- jaku ošamućenost ili omaglicu<br>- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca<br>- jaku bol u trbuhu<br><br>Ako niste sigurni, razgovarajte s liječnikom jer se neki od tih simptoma, kao što su kašalj ili nedostatak zraka, mogu pogrešno zamijeniti za blaže stanje, kao što je infekcija dišnih putova (npr. prehlada). | plućna embolija |
| Simptome koji se najčešće javljaju u jednom oku:<br>- trenutačan gubitak vida ili<br>bezbolno zamagljenje vida, koje može napredovati do gubitka vida | tromboza vene mrežnice (krvni ugrušak u oku) |
| - bol u prsištu, nelagodu, pritisak, težinu<br>- osjećaj stezanja ili punoće u prsnom košu, ruci ili ispod prsne kosti<br>- punoću, probavne smetnje ili osjećaj gušenja<br>- nelagodu u gornjem dijelu tijela, koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku i želudac<br>- znojenje, mučninu, povraćanje ili omaglicu<br>- izrazitu slabost, tjeskobu ili nedostatak zraka<br>- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca | srčani udar |

| | |
|---|---|
| - iznenadnu slabost ili utrnulost u licu, ruci ili nozi, osobito na jednoj strani tijela<br>- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje<br>- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka<br>- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglicu, gubitak ravnoteže ili koordinacije<br>- iznenadnu, jaku ili dugotrajnu glavobolju bez poznatog uzroka<br>- gubitak svijesti ili nesvjesticu, uz napadaj ili bez njega<br><br>Ponekad simptomi moždanog udara mogu biti kratkotrajni, uz gotovo trenutačan i potpun oporavak, ali i u tom slučaju morate potražiti hitnu medicinsku pomoć jer možete biti izloženi riziku od drugog moždanog udara. | moždani udar |
| - oticanje i plavičastu boju ekstremiteta<br>- jaku bol u trbuhu (akutni abdomen) | krvni ugrušci koji su začepili druge krvne žile |

**KRVNI UGRUŠCI U VENI**

**Što se može dogoditi ako krvni ugrušak nastane u veni?**
- Primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva povezana je s povećanjem rizika od krvnih ugrušaka u veni (venske tromboze). Međutim, te su nuspojave rijetke. Najčešće nastaju tijekom prve godine primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva.
- Ako krvni ugrušak nastane u veni noge ili stopala, može uzrokovati duboku vensku trombozu (DVT).
- Ako krvni ugrušak otputuje iz noge i zaustavi se u plućima, može uzrokovati plućnu emboliju.
- Vrlo rijetko krvni ugrušak može nastati u veni nekog drugog organa, kao što je oko (tromboza vene mrežnice).

**Kada je rizik od razvoja krvnog ugruška u veni najveći?**
Rizik od razvoja krvnog ugruška u veni najveći je tijekom prve godine uzimanja kombiniranog hormonskog kontraceptiva kad se on uzima prvi put u životu. Rizik može također biti povećan ako ponovno počnete uzimati kombinirani hormonski kontraceptiv (isti ili neki drugi) nakon stanke od 4 ili više tjedana.
Nakon prve godine, taj rizik postaje manji, ali uvijek ostaje nešto viši nego ako ne uzimate kombiniranu hormonsku kontracepciju.
Kad prestanete uzimati Drovelis, rizik od nastanka krvnih ugrušaka vraća se na normalnu vrijednost unutar nekoliko tjedana.

**Koliki je rizik od razvoja krvnog ugruška?**
Taj rizik ovisi o Vašem prirodnom riziku od VTE-a i vrsti kombiniranog hormonskog kontraceptiva koji uzimate.
Ukupan rizik od nastanka krvnog ugruška u nozi ili plućima (DVT ili PE) uz Drovelis je malen.
- Od 10 000 žena koje ne uzimaju nikakav kombinirani hormonski kontraceptiv i nisu trudne, približno će njih 2 razviti krvni ugrušak unutar godinu dana.
- Od 10 000 žena koje uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv koji sadrži nisku dozu etinilestradiola (< 50 mikrograma etinilestradiola) u kombinaciji s levonorgestrelom, noretisteronom ili norgestimatom, približno će njih 5 – 7 razviti krvni ugrušak unutar godinu dana.
- Još nije poznato kakav je rizik od krvnog ugruška uz Drovelis u usporedbi s rizikom kod primjene kombiniranog hormonskog kontraceptiva koji sadrži levonorgestrel.
- Rizik od krvnog ugruška može se razlikovati ovisno o Vašoj osobnoj povijesti bolesti (pogledajte odlomak „Čimbenici koji povećavaju rizik od krvnog ugruška“ u nastavku).

| | **Rizik od razvoja krvnog ugruška unutar godinu dana** |
|---|---|
| Žene koje **ne koriste** kombinirane hormonske tablete/naljepak/prsten i nisu trudne | približno 2 na 10 000 žena |
| Žene koje uzimaju kombiniranu hormonsku kontracepcijsku tabletu koja sadrži nisku dozu etinilestradiola (< 50 mikrograma etinilestradiola) u kombinaciji s **levonorgestrelom, noretisteronom ili norgestimatom** | približno 5 – 7 na 10 000 žena |
| Žene koje uzimaju Drovelis | nije još poznato |

**Čimbenici koji povećavaju rizik od krvnog ugruška u veni**
Rizik od krvnog ugruška uz Drovelis je malen, ali neka će ga stanja povećati. Rizik je veći:
- ako ste pretili (indeks tjelesne mase ili ITM veći od 30 kg/m$^2$)
- ako je netko od članova Vaše uže obitelji imao krvni ugrušak u nozi, plućima ili drugom organu u mlađoj dobi (npr. prije dobi od približno 50 godina). U tom slučaju možete imati nasljedni poremećaj zgrušavanja krvi.
- ako trebate ići na operaciju, dugo mirujete zbog ozljede ili bolesti ili imate nogu u gipsu. Možda ćete morati prestati uzimati Drovelis nekoliko tjedana prije operacije ili dok Vam je pokretljivost smanjena. Ako morate prestati uzimati Drovelis, upitajte svog liječnika kada ga ponovno možete početi uzimati.
- s povećanjem dobi (osobito nakon približno 35. godine)
- ako ste rodili prije manje od nekoliko tjedana

Što imate veći broj tih stanja, to je rizik od razvoja krvnog ugruška veći.
Zrakoplovni let (dulji od 4 sata) može Vam privremeno povećati rizik od krvnog ugruška, osobito ako imate i neke druge od navedenih čimbenika.
Važno je da obavijestite svog liječnika ako imate neko od navedenih stanja, čak i ako niste sigurni. Liječnik će možda odlučiti da treba prekinuti primjenu Drovelis tableta.
Ako Vam se neko od gore navedenih stanja promijeni za vrijeme uzimanja Drovelis tableta, npr. netko od članova uže obitelji razvije trombozu iz nepoznatog razloga ili se jako udebljate, obavijestite svog liječnika.

**KRVNI UGRUŠCI U ARTERIJI**

**Što se može dogoditi ako krvni ugrušak nastane u arteriji?**
Kao i krvni ugrušak u veni, ugrušak u arteriji može uzrokovati ozbiljne tegobe. Na primjer, može uzrokovati srčani ili moždani udar.

**Čimbenici koji povećavaju rizik od nastanka krvnog ugruška u arteriji**
Važno je zapamtiti da je rizik od srčanog ili moždanog udara zbog uzimanja Drovelis tableta vrlo malen, ali može se povećati:
- s povećanjem dobi (nakon približno 35. godine života)
- **ako pušite.** Kad uzimate kombinirani hormonski kontraceptiv kao što je Drovelis, savjetuje se da prestanete pušiti. Ako ne možete prestati pušiti i stariji ste od 35 godina; liječnik će Vam možda savjetovati da koristite drugačiju vrstu kontracepcije
- ako imate prekomjernu tjelesnu težinu
- ako imate visok krvni tlak
- ako je član Vaše uže obitelji imao srčani ili moždani udar u mlađoj dobi (prije približno 50. godine života). U tom slučaju i Vi možete imati viši rizik od srčanog ili moždanog udara
- ako Vi ili netko u Vašoj užoj obitelji imate visoke vrijednosti masnoća u krvi (kolesterola ili triglicerida)
- ako imate migrene, osobito migrene s aurom
- ako imate srčanih tegoba (poremećaj zalistaka, poremećaj srčanog ritma koji se zove fibrilacija atrija)

- ako imate šećernu bolest

Ako imate više od jednog navedenog stanja ili je neko od tih stanja osobito teško, rizik od razvoja krvnog ugruška može biti još veći.

Ako Vam se neko od gore navedenih stanja promijeni za vrijeme uzimanja Drovelis tableta, npr. počnete pušiti, član uže obitelji razvije trombozu iz nepoznatog razloga ili se jako udebljate, obavijestite svog liječnika.

**Rak**
Iako je rak dojke nešto češće primijećen u žena koje koriste kombinirane kontracepcijske tablete, nije poznato je li uzrok tome uzimanje tableta. Primjerice, moguće je da se tumori otkrivaju češće u žena koje uzimaju kombinirane tablete jer ih liječnici češće pregledavaju. Nakon prestanka uzimanja kombiniranih tableta taj se rizik postupno smanjuje. Važno je da redovito pregledavate dojke i da se odmah javite svom liječniku ako napipate bilo kakvu kvržicu. Obavijestite svog liječnika i ako netko od Vaših bliskih krvnih srodnika ima ili je ikada imao rak dojke (pogledajte odlomak „Upozorenja i mjere opreza“ u dijelu 2.).

U rijetkim su slučajevima u korisnica takvih tableta zabilježeni dobroćudni (nekancerozni) tumori jetre, a još rjeđe zloćudni (kancerozni) tumori jetre. Javite se svom liječniku ako imate neobično jake bolove u trbuhu.

Rak vrata maternice uzrokovan je infekcijom humanim papilomavirusom (HPV). Prijavljeno je da se češće javlja u žena koje uzimaju kontracepcijske tablete dulje od 5 godina. Nije poznato je li to posljedica primjene hormonskih kontraceptiva ili drugih čimbenika, kao što su razlike u spolnom ponašanju.

**Psihijatrijski poremećaji**
Neke žene koje uzimaju hormonsku kontracepciju, uključujući Drovelis, prijavile su pojavu depresije ili depresivnog raspoloženja. Depresija može biti ozbiljna i ponekad uzrokovati suicidalne misli. Ako primijetite promjene raspoloženja i simptome depresije, obratite se svom liječniku što je prije moguće radi daljnjeg savjetovanja.

**Krvarenje između mjesečnica**
Vaša će mjesečnica obično početi tijekom uzimanja bijelih placebo tableta iz pakiranja Drovelis tableta. Tijekom prvih nekoliko mjeseci uzimanja Drovelis tableta možete imati neočekivano krvarenje (krvarenje izvan razdoblja uzimanja placebo tableta). To je krvarenje najčešće blago i obično ne zahtijeva nikakvu higijensku zaštitu. Ako se to krvarenje pojavljuje dulje od nekoliko mjeseci ili ako počne nakon nekoliko mjeseci, Vaš liječnik mora utvrditi što nije u redu.

**Što morate učiniti ako krvarenje ne nastupi tijekom razdoblja uzimanja placebo tableta**
Ako ste sve ružičaste aktivne tablete uzeli na ispravan način, niste povraćali niti imali težak proljev te niste uzimali nikakve druge lijekove, vrlo je mala vjerojatnost da ste trudni. Nastavite uzimati Drovelis prema uobičajenom rasporedu.
Ako niste uzeli sve tablete na ispravan način ili ako očekivano krvarenje izostane dvaput za redom, postoji mogućnost da ste trudni. Odmah se javite svom liječniku. Tablete iz sljedećeg pakiranja počnite uzimati samo ako ste sigurni da niste trudni. Pogledajte i odlomak „Ako povratite ili imate težak proljev“ u dijelu 3 ili „Drugi lijekovi i Drovelis“ u dijelu 2.

**Djeca i adolescenti**
Drovelis je indiciran tek nakon menarhe (prve mjesečnice).

**Drugi lijekovi i Drovelis**
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Također obavijestite i svakog drugog liječnika ili stomatologa koji propisuju druge lijekove (ili ljekarnika) da uzimate Drovelis. Oni Vam mogu reći trebate li koristiti dodatne

kontracepcijske mjere (npr. prezervativ) i, ako da, koliko dugo, a reći će Vam i morate li prilagoditi primjenu nekog drugog lijeka koji Vam je potreban.

Neki lijekovi mogu utjecati na koncentracije Drovelis tableta u krvi, smanjiti njihovu djelotvornost u sprječavanju trudnoće ili uzrokovati neočekivano krvarenje. Oni uključuju lijekove koji se koriste za liječenje:
- epilepsije (npr. barbiturati, karbamazepin, fenitoin, primidon, felbamat, okskarbazepin, topiramat)
- tuberkuloze (npr. rifampicin)
- HIV infekcije i infekcije virusom hepatitisa C (HCV) (tzv. inhibitori proteaze i nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze, poput ritonavira, nevirapina, efavirenza)
- gljivičnih infekcija (npr. grizeofulvin)
- visokog krvnog tlaka u plućnim krvnim žilama (npr. bosentan)

Biljni lijek gospina trava (*Hypericum perforatum*) također može spriječiti normalno djelovanje Drovelis tableta. Ako želite koristiti biljne pripravke koji sadrže gospinu travu, a već uzimate Drovelis, najprije se posavjetujte sa svojim liječnikom.

Ako uzimate te lijekove ili biljne pripravke koji bi mogli smanjiti djelotvornost Drovelis tableta, trebate koristiti i mehaničku metodu kontracepcije. Mehanička metoda mora se koristiti cijelo vrijeme tijekom istodobne primjene tih lijekova i još 28 dana nakon prekida njihove primjene. Ako istodobna terapija potraje dulje nego razdoblje uzimanja ružičastih aktivnih tableta iz trenutnog pakiranja, morate baciti bijele placebo tablete i odmah prijeći na novo pakiranje Drovelis tableta.

Ako je potrebno dugoročno liječenje prethodno navedenim lijekovima, trebali biste koristiti nehormonske kontracepcijske metode. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

Drovelis može utjecati na djelotvornost drugih lijekova, npr.:
- ciklosporina (lijeka koji se koristi za sprječavanje odbacivanja tkiva nakon presađivanja)
- lamotrigina (lijeka koji se koristi za liječenje epilepsije)

Kombinirani terapijski režim za HCV koji uključuje ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir (u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega), kao i terapijski režim koji uključuje glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir mogu povisiti vrijednosti u nalazima krvnih pretraga kojima se ocjenjuje rad jetre (porast vrijednosti jetrenog enzima ALT-a) među korisnicama KHK-ova koji sadrže etinilestradiol. Drovelis sadrži estetrol umjesto etinilestradiola. Nije poznato može li doći do porasta vrijednosti jetrenog enzima ALT-a kod primjene Drovelis tableta s tim kombiniranim terapijskim režimima za HCV. Liječnik će Vam dati savjet.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

**Laboratorijske pretrage**
Ako morate napraviti bilo kakvu pretragu krvi ili mokraće, obavijestite svog liječnika da uzimate Drovelis jer on može utjecati na nalaze nekih pretraga.

**Drovelis s hranom i pićem**
Drovelis se može uzimati s hranom ili bez nje, po potrebi s malo vode.

**Trudnoća i dojenje**
Drovelis ne smiju uzimati trudnice ni žene koje misle da bi mogle biti trudne.
Ako zatrudnite dok uzimate Drovelis, odmah ga prestanite uzimati i javite se svom liječniku.

Ako želite zatrudnjeti, možete prestati uzimati Drovelis u bilo kojem trenutku (pogledajte odlomak „Ako želite prestati uzimati Drovelis“ u dijelu 3.).

Ne preporučuje se primjena Drovelis tableta tijekom dojenja. Ako želite uzimati tablete dok dojite, posavjetujte se sa svojim liječnikom.

**Upravljanje vozilima i strojevima**
Drovelis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

**Drovelis sadrži laktozu i natrij**
Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.
Ružičasta aktivna tableta sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## 3. Kako uzimati Drovelis

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

**Kada i kako uzimati tablete**
Drovelis blister sadrži 28 filmom obloženih tableta: 24 ružičaste aktivne tablete s djelatnim tvarima (označene brojevima od 1 do 24) i 4 bijele placebo tablete bez djelatnih tvari (označene brojevima od 25 do 28).
Svaki put kad započnete novi blister Drovelis tableta, uzmite ružičastu aktivnu tabletu označenu brojem 1 (pogledajte „Početak“). Od 7 naljepnica s oznakama dana u tjednu odaberite onu koja počinje s danom početka uzimanja tableta. Primjerice, ako počnete uzimati tablete u srijedu, uzmite naljepnicu koja počinje sa „Sri“. Zalijepite je unutar okvira na prednjoj strani blister kartice, na simbol „⇨“. Svaki će se dan poravnati s jednim redom tableta. Tako ćete moći provjeriti jeste li uzeli tabletu za određen dan.

Uzmite jednu tabletu svaki dan u približno isto doba, po potrebi s malo vode.

Slijedite smjer strelica na blisteru, tako da najprije uzmete ružičaste aktivne tablete, a zatim bijele placebo tablete.

Mjesečnica će Vam početi tijekom 4 dana uzimanja bijelih placebo tableta (tzv. prijelomno krvarenje). Obično počinje 2 – 4 dana nakon uzimanja posljednje ružičaste aktivne tablete, a možda neće završiti prije početka uzimanja tableta iz novog blistera.
Krenite s novim blisterom odmah nakon uzimanja posljednje bijele placebo tablete, čak i ako Vam mjesečnica još nije završila. To znači da ćete tablete iz novog blistera uvijek početi uzimati na isti dan u tjednu i da će Vam prijelomno krvarenje svaki mjesec nastupiti na približno isti dan u tjednu.

Neke korisnice možda neće imati mjesečnicu svaki mjesec tijekom uzimanja bijelih placebo tableta. Ako ste uzimali Drovelis svaki dan u skladu s ovim uputama, nije vjerojatno da ste trudni.

Početak uzimanja tableta iz prvog pakiranja Drovelis tableta

*Ako tijekom prethodnog mjeseca niste uzimali hormonski kontraceptiv*
Počnite uzimati Drovelis prvog dana ciklusa (tj. prvog dana mjesečnice). Ako počnete uzimati Drovelis prvog dana mjesečnice, odmah ste zaštićeni od trudnoće.
Tablete možete početi uzimati i 2. – 5. dana ciklusa, ali onda morate koristiti i dodatne mjere zaštite (primjerice, prezervativ) tijekom prvih 7 dana uzimanja tableta.

*Prelazak s kombiniranog hormonskog kontraceptiva ili kombiniranog kontracepcijskog vaginalnog prstena ili naljepka*
Poželjno je da Drovelis počnete uzimati dan nakon uzimanja posljednje aktivne tablete (posljednje tablete koja sadrži djelatne tvari) iz pakiranja kontraceptiva koji ste dotad koristili, ali najkasnije dan nakon završetka razdoblja neuzimanja tableta prethodnog kontraceptiva (ili nakon uzimanja posljednje neaktivne tablete iz pakiranja prethodnog kontraceptiva). Pri prelasku s kombiniranog kontracepcijskog vaginalnog prstena ili naljepka slijedite savjet svog liječnika.

*Prelazak s metode kontracepcije koja sadrži samo progestagen (tableta, injekcija ili implantat koji sadrže samo progestagen ili intrauterini sustav [IUS] koji otpušta progestagen)*
Tablete koje sadrže samo progestagen možete zamijeniti Drovelis tabletama bilo koji dan (implantat ili intrauterini sustav na dan njihova uklanjanja, a injekcijski kontraceptiv na dan kada biste trebali primiti sljedeću injekciju), ali u svakom od tih slučajeva morate koristi dodatne mjere zaštite (primjerice, prezervativ) tijekom prvih 7 uzastopnih dana uzimanja tableta.

*Nakon spontanog ili induciranog pobačaja*
Slijedite savjet svog liječnika.

*Nakon poroda*
Drovelis možete početi uzimati između 21. i 28. dana nakon poroda. Ako ga počnete uzimati nakon 28. dana, tijekom prvih 7 dana uzimanja Drovelis tableta morate koristiti i mehaničku metodu kontracepcije (primjerice, prezervativ). Ako ste nakon poroda imali spolni odnos prije nego što ste počeli uzimati Drovelis, morate biti sigurni da niste trudni ili pričekati do sljedeće mjesečnice.

*Ako dojite i želite (ponovno) početi uzimati Drovelis nakon poroda*
Pročitajte odlomak „Dojenje“.

Ako niste sigurni kada početi uzimati tablete, pitajte svog liječnika ili ljekarnika što učiniti.

**Ako uzmete više Drovelis tableta nego što ste trebali**
Nisu prijavljeni nikakvi ozbiljni štetni učinci nakon uzimanja previše Drovelis tableta.
Ako uzmete nekoliko tableta odjednom, mogu se javiti mučnina ili povraćanje ili možete krvariti iz rodnice. Čak i djevojke koje još nisu dobile mjesečnicu, ali su slučajno uzele ovaj lijek, mogu doživjeti takvo krvarenje.
Ako ste uzeli previše Drovelis tableta ili otkrili da je dijete progutalo tablete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.

**Ako ste zaboravili uzeti Drovelis**
Posljednje 4 bijele tablete u blisteru su placebo tablete. Ako zaboravite uzeti jednu od tih tableta, to neće utjecati na pouzdanost Drovelis tableta. Bacite bijelu placebo tabletu koju ste zaboravili uzeti.

Ako zaboravite uzeti **ružičastu aktivnu tabletu** (tablete u blisteru označene brojevima od 1 do 24), morate učiniti sljedeće:
- Ako s uzimanjem ružičaste aktivne tablete kasnite **manje od 24 sata**, zaštita od trudnoće nije smanjena. Uzmite zaboravljenu tabletu što je prije moguće i zatim uzmite sljedeću tabletu u uobičajeno vrijeme.
- Ako s uzimanjem ružičaste aktivne tablete kasnite **više od 24 sata**, zaštita od trudnoće može biti smanjena. Što ste više tableta zaboravili uzeti, to je veći rizik od trudnoće.

Rizik od nepotpune zaštite od trudnoće najveći je ako ste zaboravili uzeti ružičastu aktivnu tabletu s početka ili kraja blistera. Stoga se morate pridržavati sljedećih pravila (pogledajte i dijagram):

*Ako ste zaboravili uzeti više od jedne tablete iz ovog blistera:*
Obratite se svom liječniku.

*Zaboravili ste uzeti jednu ružičastu aktivnu tabletu između 1. i 7. dana*
Uzmite zaboravljenu tabletu što je prije moguće, čak i ako to znači da morate uzeti dvije tablete odjednom. Nastavite uzimati tablete u uobičajeno vrijeme i koristite dodatne mjere zaštite (primjerice, prezervativ) tijekom sljedećih 7 dana pravilne primjene tableta. Ako ste imali spolni odnos u tjednu prije nego što ste zaboravili uzeti tabletu, morate biti svjesni da postoji rizik od trudnoće. U tom se slučaju javite svom liječniku.

*Zaboravili ste uzeti jednu ružičastu aktivnu tabletu između 8. i 17. dana*
Uzmite zaboravljenu tabletu što je prije moguće, čak i ako to znači da morate uzeti dvije tablete odjednom. Nastavite uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Zaštita od trudnoće nije smanjena, pa ne morate poduzimati dodatne mjere kontracepcijske zaštite.

*Zaboravili ste uzeti jednu ružičastu aktivnu tabletu između 18. i 24. dana*
Možete odabrati jednu od dvije mogućnosti:

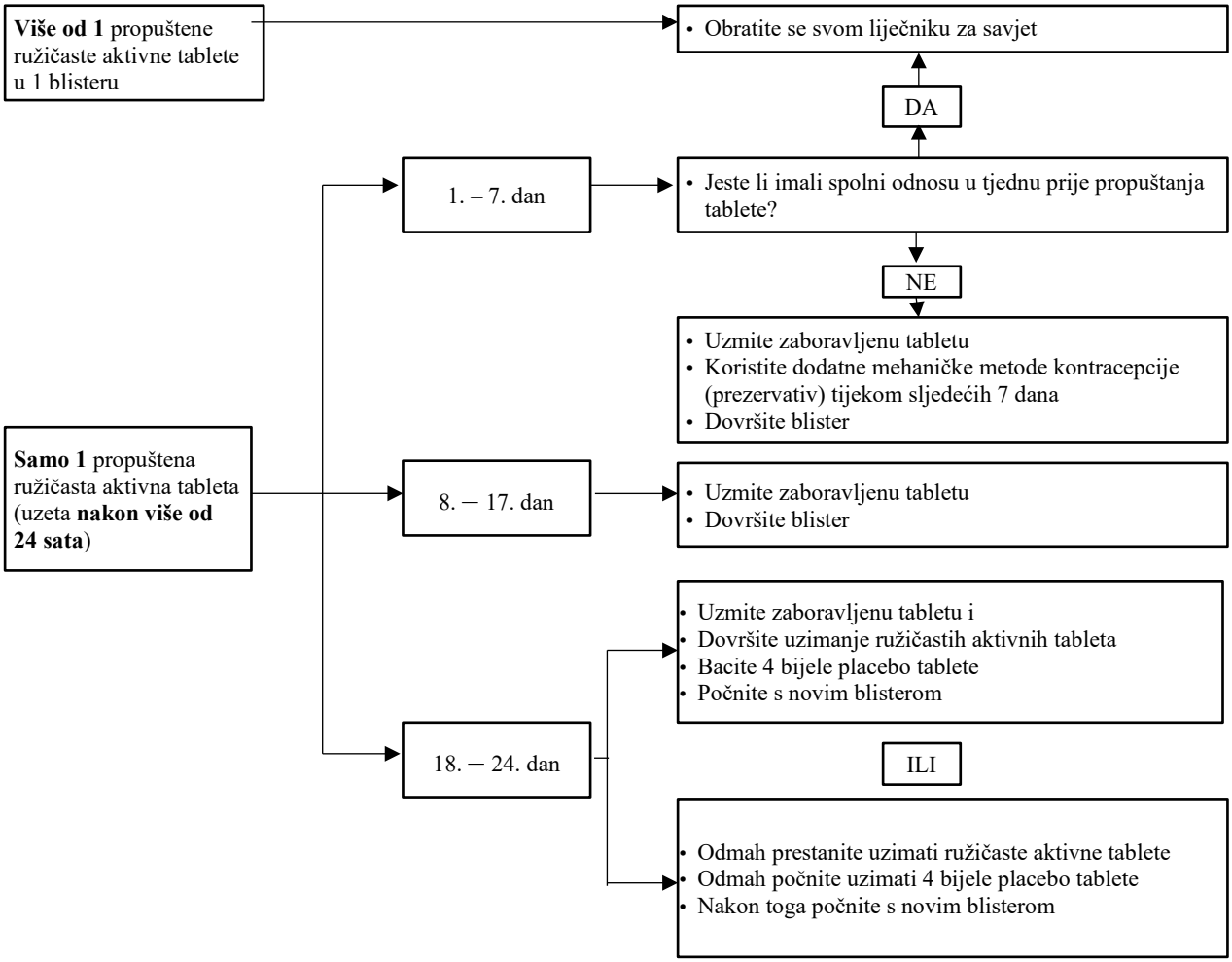
1. Uzmite zaboravljenu tabletu što je prije moguće, čak i ako to znači da morate uzeti dvije tablete odjednom. Nastavite uzimati tablete u uobičajeno vrijeme. Umjesto da uzmete bijele placebo tablete iz trenutnog blistera, bacite ih i počnite uzimati tablete iz sljedećeg blistera (dan početka uzimanja tableta bit će drugačiji).
   Mjesečnicu ćete najvjerojatnije dobiti na kraju drugog blistera, dok budete uzimali bijele placebo tablete, ali može se pojaviti i lagano krvarenje ili krvarenje nalik mjesečnici tijekom uzimanja tableta iz drugog blistera.

2. Druga je mogućnost da prestanete uzimati ružičaste aktivne tablete i da odmah prijeđete na 4 bijele placebo tablete. Prije nego što počnete uzimati bijele placebo tablete, zabilježite dan kada ste zaboravili uzeti tabletu. Razdoblje uzimanja placebo tableta ne smije biti dulje od 4 dana. Ako želite početi uzimati tablete iz novog blistera na dan na koji uvijek počnete s primjenom, uzimajte bijele placebo tablete manje od 4 dana.

Ako se budete pridržavali jedne od tih dviju preporuka, i dalje ćete biti zaštićeni od trudnoće.

Ako ste zaboravili uzeti bilo koju tabletu u blisteru i ne dobijete krvarenje tijekom razdoblja uzimanja placebo tableta, to može značiti da ste trudni. Morate se javiti svom liječniku prije nego što počnete uzimati tablete iz sljedećeg blistera.

Raspored primjene ako zakasnite s uzimanjem ružičastih aktivnih tableta više od 24 sata




**Ako ste zaboravili uzeti više od jedne tablete iz ovog blistera**
Slijedite savjet svog liječnika.

**Ako povratite ili imate težak proljev**
Ako povratite unutar 3 – 4 sata nakon uzimanja ružičaste aktivne tablete ili ako imate težak proljev, postoji rizik da se djelatne tvari iz tablete neće potpuno apsorbirati u Vaše tijelo. To je gotovo isto kao da ste zaboravili uzeti tabletu. Nakon povraćanja ili proljeva morate što prije uzeti još jednu ružičastu aktivnu tabletu iz rezervnog blistera. Ako je moguće uzmite je unutar 24 sata od uobičajenog vremena uzimanja tablete. Ako to nije moguće ili ako je prošlo 24 sata, pridržavajte se savjeta iz odlomka „Ako ste zaboravili uzeti Drovelis“.

**Odgađanje mjesečnice: što morate znati**
Iako se odgađanje mjesečnice ne preporučuje, mjesečnicu možete odgoditi tako što nećete uzeti bijele placebo tablete iz 4. retka, nego odmah prijeđite na tablete iz novog blistera Drovelis tableta i nastavite ih uzimati sve dok ne ispraznite blister. Tijekom uzimanja tableta iz drugog blistera možete imati blago krvarenje ili krvarenje nalik mjesečnici. Završite taj drugi blister uzimanjem 4 bijele placebo tablete. Nakon toga počnite uzimati tablete iz sljedećeg blistera. Prije nego što odlučite odgoditi mjesečnicu, možete se obratiti svom liječniku za savjet.

**Ako želite promijeniti početni dan svoje mjesečnice**
Ako uzimate tablete prema uputama, mjesečnica će Vam započeti tijekom razdoblja uzimanja placebo tableta. Ako morate promijeniti taj dan, smanjite broj dana uzimanja bijelih placebo tableta, ali ga nikada nemojte povećati (to razdoblje ne smije biti dulje od 4 dana). Primjerice, ako bijele placebo tablete počnete uzimati u petak i želite to pomaknuti na utorak (3 dana ranije), morate početi uzimati tablete iz novog blistera 3 dana prije nego inače. Možda nećete imati nikakvo krvarenje tijekom

skraćenog razdoblja uzimanja bijelih placebo tableta. Pri uzimanju tableta iz novog blistera možda ćete imati točkasto krvarenje (kapljice ili mrljice krvi) ili probojno krvarenje tijekom razdoblja primjene ružičastih aktivnih tableta.

**Ako niste sigurni što učiniti, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.**

**Ako prestanete uzimati Drovelis**
Drovelis možete prestati uzimati u bilo kojem trenutku. Ako ne želite zatrudnjeti, najprije pitajte svog liječnika o drugim metodama kontrole začeća.
Ako prestanete uzimati Drovelis jer želite zatrudnjeti, najbolje bi bilo da pričekate do završetka sljedeće prirodne mjesečnice prije nego što pokušate zatrudnjeti. To će Vam pomoći da lakše izračunate očekivan termin poroda.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Obratite se svom liječniku ako primijetite bilo koju nuspojavu, osobito ako je teška i ne prolazi, ili ako primijetite bilo kakve promjene u svom zdravstvenom stanju za koje mislite bi mogle biti posljedica uzimanja Drovelis tableta.

Povećan rizik od krvnih ugrušaka u venama (venska tromboembolija [VTE]) ili krvnih ugrušaka u arterijama (arterijska tromboembolija [ATE]) prisutan je kod svih žena koje uzimaju kombiniranu hormonsku kontracepciju. Za dodatne informacije o različitim rizicima zbog uzimanja kombiniranih hormonskih kontraceptiva pogledajte dio 2. "Što morate znati prije nego počnete uzimati Drovelis".

Sljedeće su nuspojave povezane s primjenom Drovelis tableta:

*Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):*
- poremećaj i smetnje raspoloženja, poremećaj libida
- glavobolja
- bol u trbuhu, mučnina
- akne
- bol u dojkama, bolne mjesečnice, krvarenje iz rodnice (tijekom ili izvan mjesečnica, obilno neredovito krvarenje)
- promjene tjelesne težine

*Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):*
- gljivična infekcija, infekcija rodnice, infekcija mokraćnih putova
- promjene teka (poremećaj teka)
- depresija, emocionalni poremećaj, anksiozni poremećaj, stres, poteškoće sa spavanjem
- migrena, omaglica, trnci, omamljenost
- navala vrućine
- oticanje trbuha (abdomena), povraćanje, proljev
- opadanje kose, prekomjerno znojenje (hiperhidroza), suha koža, osip, oticanje kože
- bol u leđima
- otečene dojke, kvržice u dojkama, neuobičajeno genitalno krvarenje, bol pri spolnom odnosu, fibrocistična bolest dojki (prisutnost jedne ili više cista u dojci), obilne mjesečnice, izostanak mjesečnica, poremećaji mjesečnice, predmenstrualni sindrom, stezanje (kontrakcije) maternice, krvarenje iz maternice ili rodnice (uključujući točkasto krvarenje), iscjedak iz rodnice, poremećaj stidnice i rodnice (suhoća, bol, neugodan miris, nelagoda)
- umor, oticanje dijelova tijela, npr. gležnjeva (edem), bol u prsištu, neuobičajeno osjećanje
- povišene vrijednosti jetrenih enzima u nalazima krvnih pretraga, promjene vrijednosti određenih masnoća u krvi (lipida)

*Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):*
- upala dojke
- dobroćudna masa u dojci
- preosjetljivost (alergija)
- zadržavanje tekućine, povišene vrijednosti kalija u krvi
- nervoza
- zaboravljivost
- suho oko, zamagljen vid, poremećaj vida
- omaglica
- nizak ili visok krvni tlak, upala vene praćena nastankom krvnog ugruška (tromboflebitis), varikozna vena
- zatvor, suha usta, probavne smetnje, oticanje usana, vjetrovi, upala debelog crijeva, želučani refluks, neuobičajeno stezanje (kontrakcije) debelog crijeva
- alergijske kožne reakcije, zlatno-smeđe pigmentacijske mrlje (kloazma) i drugi poremećaji pigmentacije, prekomjerna dlakavost na mjestima koja su tipičnija za muškarce, prekomjeran rast kose i dlaka, kožni poremećaji kao što su dermatitis i dermatitis praćen svrbežom, perut i masna koža (seboreja) i drugi kožni poremećaji
- grčevi, bol i nelagoda u mišićima i zglobovima
- bol u mokraćnom sustavu, neuobičajen miris mokraće
- izvanmaternična (ektopična) trudnoća
- cista na jajniku, pojačano spontano istjecanje mlijeka, bol u zdjelici, promjena boje kože na dojkama, krvarenje tijekom spolnog odnosa, poremećaji endometrija, poremećaji bradavica, neuobičajeno krvarenje iz maternice
- malaksalost i opće loše osjećanje, porast tjelesne temperature, bol
- porast krvnog tlaka, promjene u nalazima krvnih pretraga (odstupanja u nalazima testova kojima se provjerava rad bubrega, povišene vrijednosti kalija u krvi, povišene vrijednosti glukoze u krvi, snižene vrijednosti hemoglobina, smanjene zalihe željeza u krvi, krv u mokraći)
- štetni krvni ugrušci u veni, primjerice:
  - u nozi ili stopalu (tj. duboka venska tromboza [DVT])
  - u plućima (tj. plućna embolija [PE])
  - srčani udar
  - moždani udar
  - mali moždani udar ili prolazni simptomi nalik moždanom udaru, poznati kao tranzitorna ishemijska ataka (TIA)
  - krvni ugrušci u jetri, želucu/crijevima, bubrezima ili oku

  Vjerojatnost nastanka krvnog ugruška može biti veća ako imate i neko drugo zdravstveno stanje koja povećava taj rizik (pogledajte dio 2. za više informacija o stanjima koja povećavaju rizik od nastanka krvnih ugrušaka i simptomima krvnog ugruška).

**Prijavljivanje nuspojava**
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Drovelis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**Što Drovelis sadrži**
Djelatne tvari su drospirenon i estetrol.
Jedna ružičasta aktivna tableta sadrži 3 mg drospirenona i 14,2 mg estetrola u obliku estetrol hidrata.
Bijela placebo tableta ne sadrži djelatne tvari.

Druge pomoćne tvari su:

Ružičaste aktivne filmom obložene tablete:
*Jezgra tablete:*
laktoza hidrat (pogledajte odlomak „Drovelis sadrži laktozu i natrij“ u dijelu 2.), natrijev škroboglikolat (pogledajte odlomak „Drovelis sadrži laktozu i natrij“ u dijelu 2.), kukuruzni škrob, povidon K30, magnezijev stearat (E470b).
*Ovojnica tablete:*
hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), talk (E553b), hidrogenirano pamučikino ulje, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172).

Bijele filmom obložene placebo tablete:
*Jezgra tablete:*
laktoza hidrat (pogledajte odlomak „Drovelis sadrži laktozu i natrij“ u dijelu 2.), kukuruzni škrob, magnezijev stearat (E470b).
*Ovojnica tablete:*
hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), talk (E553b), hidrogenirano pamučikino ulje, titanijev dioksid (E171).

**Kako Drovelis izgleda i sadržaj pakiranja**
Aktivne filmom obložene tablete okrugle su, bikonveksne, ružičaste tablete promjera 6 mm, koje s jedne strane imaju utisnut logotip u obliku kapljice.
Filmom obložene placebo tablete okrugle su, bikonveksne, bijele do gotovo bijele tablete promjera 6 mm, koje s jedne strane imaju utisnut logotip u obliku kapljice.

Drovelis dolazi u blisterima koji sadrže 28 filmom obloženih tableta (24 ružičaste aktivne tablete i 4 bijele placebo tablete) zapakiranima u kutiju. Osim blistera, pakiranje Drovelis tableta također sadrži etui vrećicu te 1, 3, 6 ili 13 samoljepljivih naljepnica s oznakama dana u tjednu. Broj samoljepljivih naljepnica ovisi o broju blistera.

Veličine pakiranja: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) i 364 (13 × 28) filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

**Proizvođač**
Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Njemačka

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budimpešta
Mađarska

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu.