BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Drovelis 3 mg/14,2 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke roze werkzame filmomhulde tablet bevat 3 mg drospirenon en estetrolmonohydraat, equivalent aan 14,2 mg estetrol.

Elke witte placebo filmomhulde tablet bevat geen werkzame stoffen.

Hulpstof met bekend effect

Elke roze werkzame filmomhulde tablet bevat 40 mg lactosemonohydraat.

Elke witte placebo filmomhulde tablet bevat 68 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

De werkzame filmomhulde tablet is roze, heeft een diameter van 6 mm, is rond, biconvex met een druppelvormig logo in reliëf aan één zijde.

De placebo filmomhulde tablet is wit tot gebroken wit, heeft een diameter van 6 mm, is rond, biconvex met een druppelvormig logo in reliëf aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Drovelis voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE), en hoe het risico op VTE met Drovelis zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hoe beginnen met Drovelis

- *Geen voorafgaand gebruik van hormonale anticonceptiva (in de afgelopen maand)*

Inname van de tabletten moet worden gestart op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw, d.w.z.de eerste dag van haar menstruele bloeding. Wanneer dit wordt gedaan, zijn geen extra anticonceptiemaatregelen noodzakelijk.
Indien de eerste tablet wordt ingenomen op dag 2 tot 5 van de menstruatie van de vrouw, zal dit geneesmiddel niet effectief zijn tot na inname van de roze werkzame tabletten gedurende de eerste 7 opeenvolgende dagen. Een betrouwbare barrièremethode van anticonceptie, zoals een condoom,

moet daarom ook worden gebruikt tijdens deze eerste 7 dagen. Er moet rekening worden gehouden met de kans op een zwangerschap voordat met Drovelis wordt begonnen.

- *Overschakeling van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (oraal combinatie-anticonceptivum (COC), vaginale ring of transdermale pleister)*

De vrouw moet bij voorkeur starten met Drovelis op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met werkzame bestanddelen) van haar vorige COC, en ten laatste op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode of na de laatste placebotablet van haar vorige COC.
Als de vrouw een vaginale ring of transdermale pleister heeft gebruikt, moet zij bij voorkeur op de dag van verwijdering starten met Drovelis, en ten laatste op de dag dat de volgende ring of pleister zou worden geplaatst.

- *Overschakeling van producten met uitsluitend progestageen (pil met alleen progestageen, injectie, implantaat) of van een progestageenafgevend intra-uterien systeem (IUS)*

De vrouw mag op elke willekeurige dag overschakelen van de pil met alleen progestageen (van een implantaat of het IUS op de dag van het verwijderen, van een prikpil op de dag dat de volgende injectie zou toegediend worden) maar er moet in al deze gevallen worden geadviseerd een barrièremethode te gebruiken gedurende de eerste 7 opeenvolgende dagen van inname van de tabletten.

- *Na een abortus in het eerste trimester*

De vrouw mag onmiddellijk starten. Wanneer dit wordt gedaan, zijn geen extra anticonceptiemaatregelen noodzakelijk.

- *Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester*

Men dient de vrouw te adviseren te starten met Drovelis tussen dag 21 en 28 na de bevalling of abortus in het tweede trimester. Start zij later, dan moet de vrouw worden geadviseerd om daarnaast nog een barrièremethode te gebruiken gedurende de eerste 7 dagen. Als de vrouw echter al geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet zwangerschap worden uitgesloten of moet ze wachten tot haar eerstvolgende menstruatie voordat daadwerkelijk met het gecombineerd hormonaal anticonceptivum begonnen wordt.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Gemiste of uitgestelde doses

Witte placebotabletten uit de laatste rij van de blisterverpakking kunnen worden genegeerd. Deze moeten echter wel worden weggegooid om te voorkomen dat u per ongeluk de placebotabletfase verlengt.

Het volgende advies geldt alleen als er **roze werkzame tabletten vergeten zijn**:

Als de gebruikster een roze werkzame tablet **minder dan 24 uur** te laat inneemt, is de anticonceptieve bescherming niet verminderd. De vrouw dient de tablet zo snel mogelijk in te nemen en de daaropvolgende tabletten op het gebruikelijke tijdstip in te nemen.

Als de gebruikster een roze werkzame tablet **24 uur of meer** te laat inneemt, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn. In geval van vergeten tabletten kunnen de onderstaande twee basisregels als richtlijn dienen:

1. Het aanbevolen interval van tabletten zonder hormonen is 4 dagen; inname van tabletten mag nooit langer dan 4 dagen worden onderbroken.

2. De roze werkzame tabletten moeten 7 dagen ononderbroken worden ingenomen om de hypothalamus-hypofyse-ovarium-as adequaat te onderdrukken.

Bijgevolg kan het volgende advies worden gegeven in de dagelijkse praktijk:

Dag 1-7
De gebruikster moet de laatste vergeten tablet zo snel mogelijk innemen, zelfs als dit betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt ze de tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in. Daarnaast moet een barrièremethode, zoals een condoom, gebruikt worden totdat zij de roze werkzame tabletten gedurende 7 dagen zonder onderbreking heeft ingenomen. Als zij in de voorgaande 7 dagen geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter deze bij de placebotabletfase liggen, hoe hoger het risico op een zwangerschap.

Dag 8-17
De gebruikster moet de laatste vergeten tablet zo snel mogelijk innemen, zelfs als dit betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt ze de tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in. Op voorwaarde dat de vrouw haar tabletten op de correcte manier heeft ingenomen in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet, hoeven er geen aanvullende anticonceptiemaatregelen te worden genomen. Als zij echter meer dan 1 tablet is vergeten, moet de vrouw geadviseerd worden een aanvullende anticonceptiemethode te gebruiken totdat zij 7 dagen zonder onderbreking een roze werkzame tablet heeft ingenomen.

Dag 18-24
Het risico op verminderde betrouwbaarheid is reëel vanwege de aanstaande placebotabletfase. Door echter het schema van tabletinname aan te passen, kan verminderde anticonceptiebescherming nog worden voorkomen. Door zich te houden aan één van de twee volgende opties is het niet nodig om een aanvullende anticonceptiemethode toe te passen, op voorwaarde dat de vrouw alle tabletten op de correcte manier heeft ingenomen in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste vergeten tablet. Als dit niet het geval is, moet zij zich houden aan de eerste van deze twee opties en moet zij bovendien een aanvullende anticonceptiemethode toepassen totdat zij 7 dagen zonder onderbreking een roze werkzame tablet heeft ingenomen.

1. De gebruikster moet de laatste vergeten tablet zo snel mogelijk innemen, zelfs als dit betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Vervolgens neemt ze de tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip in totdat de roze werkzame tabletten opgebruikt zijn. De 4 witte placebo tabletten uit de laatste rij dienen weggegooid te worden. Er moet meteen begonnen worden met de volgende blisterverpakking. Het is onwaarschijnlijk dat de gebruikster een onttrekkingsbloeding zal hebben totdat alle roze werkzame tabletten van de tweede verpakking opgebruikt zijn, maar in de periode dat zij de roze werkzame tabletten inneemt, kan zij wat spotting of doorbraakbloedingen ondervinden.

2. De vrouw kan ook worden geadviseerd om te stoppen met inname van roze werkzame tabletten van de huidige blisterverpakking. Zij moet dan placebotabletten uit de laatste rij innemen gedurende maximaal 4 dagen, inclusief de dagen waarop ze tabletten heeft gemist, om vervolgens door te gaan met de volgende blisterverpakking.

Als de vrouw is vergeten tabletten in te nemen en vervolgens geen onttrekkingsbloeding heeft in de placebotabletfase, moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap.

<u>*Advies in geval van gastro-intestinale klachten*</u>

In geval van ernstige gastro-intestinale klachten (bijv. overgeven of diarree) kan de absorptie van de werkzame bestanddelen onvolledig zijn en dienen extra anticonceptiemaatregelen getroffen te worden. Als de vrouw binnen 3 tot 4 uur na inname van een roze werkzame tablet braakt, moet een nieuwe (vervang)tablet zo snel mogelijk worden ingenomen. Indien mogelijk moet de nieuwe roze werkzame tablet binnen 24 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname van de tablet ingenomen worden. Als er 24 uur of meer zijn verstreken, dan geldt het advies met betrekking tot vergeten tabletten zoals vermeld in rubriek 4.2 "*Gemiste of uitgestelde doses*". Als de vrouw haar gebruikelijke schema van tabletinname niet wil veranderen, moet zij de extra roze werkzame tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen.

Een onttrekkingsbloeding uitstellen

Om een menstruatie uit te stellen, moet de vrouw doorgaan met een andere blisterverpakking van het geneesmiddel, zonder de witte placebotabletten uit haar huidige verpakking in te nemen. Desgewenst kan de tabletinname worden verlengd tot de laatste roze werkzame tablet in de tweede verpakking. Tijdens de verlenging kunnen doorbraakbloedingen of spotting optreden. Vervolgens wordt de reguliere inname van Drovelis hervat na de placebotabletfase.

Als de vrouw haar menstruaties wil verplaatsen naar een andere dag van de week dan zij gewend is met haar huidige schema, kan haar worden geadviseerd om de eerstvolgende placebotabletfase te verkorten met zoveel dagen als ze zelf wil. Hoe korter het interval, hoe grote de kans dat de onttrekkingsbloeding uitblijft en dat gedurende de daaropvolgende verpakking doorbraakbloedingen en spotting zullen optreden (net als bij het uitstellen van een menstruatie).

Speciale populaties

Ouderen
Drovelis is niet geïndiceerd na de menopauze.

Nierfunctiestoornis
Op basis van de huidige beschikbare gegevens is het gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Het wordt niet aanbevolen bij vrouwen met een matige nierfunctiestoornis.
Er is geen aanpassing van de dosering van Drovelis nodig bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis
In rubriek 5.2 wordt een studie gepresenteerd om het effect van leveraandoeningen op de farmacokinetiek van estetrol te evalueren. De onderzoeksresultaten geven aan dat de toename van de blootstelling aan estetrol in het plasma bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie klinisch relevant kan zijn.

Op basis van de huidige beschikbare gegevens is het gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet zijn genormaliseerd (zie rubriek 4.3).
Op basis van de huidige beschikbare gegevens is geen dosisaanpassing voor Drovelis vereist bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid van Drovelis is vastgesteld bij postmenarcheale adolescenten jonger dan 18 jaar. Verwacht wordt dat de anticonceptieve werkzaamheid hetzelfde is bij postmenarcheale adolescenten als bij gebruikers van 18 jaar en ouder. De momenteel beschikbare veiligheids- en werkzaamheidsgegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2. Er is geen relevante toepassing van Drovelis bij premenarcheale adolescenten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Gedurende 28 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. De tabletten dienen elk dag rond hetzelfde tijdstip te worden ingenomen, zo nodig met een beetje vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. Elke verpakking begint met 24 roze werkzame tabletten, gevolgd door 4 witte placebotabletten. Elke volgende verpakking wordt de dag na de laatste tablet van de vorige verpakking gestart.

Stickers waarop de 7 dagen van de week zijn aangegeven worden meegeleverd, en de sticker van de betreffende weekdag moet op de tabletblisterverpakking worden geplakt om aan te geven wanneer de eerste tablet is ingenomen.
Een onttrekkingsbloeding begint meestal op de tweede tot derde dag na het starten met de witte placebotabletten en het kan zijn dat deze niet gestopt is voordat met de volgende verpakking begonnen wordt. Zie 'Cycluscontrole' in rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Omdat er nog geen epidemiologische gegevens beschikbaar zijn voor gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC) die estetrol bevatten, worden de contra-indicaties die gelden voor CHC's die ethinylestradiol bevatten, geacht ook van toepassing te zijn op het gebruik van Drovelis. CHC's mogen niet worden gebruikt in de volgende situaties. Als één van deze omstandigheden voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van Drovelis, dan moet het gebruik van dit geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - VTE - bestaande VTE (op anticoagulantia) of voorgeschiedenis van VTE (bijv. diep-veneuze trombose [DVT] of longembolie).
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, zoals geactiveerde-proteïne-C-resistentie (APC-resistentie, waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie.
  - Ingrijpende chirurgie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4).
  - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4).
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
  - ATE - bestaande ATE, voorgeschiedenis van ATE (bijv. myocardinfarct [MI]) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris).
  - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, voorgeschiedenis van beroerte of prodromale aandoening (bijv. transiënte ischemische aanval [TIA]).
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, zoals hyperhomocysteïnemie en antifosfolipide-antilichamen (anticardiolipine-antilichamen, lupusanticoagulans).
  - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen.
  - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor zoals:
    - diabetes mellitus met vasculaire symptomen;
    - ernstige hypertensie;
    - ernstige dyslipoproteïnemie.
- Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening, zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen.
- Bestaande levertumoren of een voorgeschiedenis hiervan (goed- of kwaadaardig).
- Bekende of vermoede geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijv. van de geslachtsorganen of de borsten).
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien er sprake is van één van de hierna vermelde aandoeningen of risicofactoren, moet met de vrouw worden besproken of Drovelis voor haar geschikt is voordat ze besluit om het te gebruiken.

Indien één van deze aandoeningen of risicofactoren verergert of voor het eerst optreedt, moet de vrouw het advies krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Drovelis moet worden gestaakt. Alle onderstaande gegevens zijn gebaseerd op epidemiologische

gegevens verkregen met CHC's die ethinylestradiol bevatten. Het bevat estetrol. Omdat er nog geen epidemiologische gegevens beschikbaar zijn voor CHC's die estetrol bevatten, worden de waarschuwingen ook geacht van toepassing te zijn op het gebruik van Drovelis.

Indien een VTE of ATE wordt bevestigd of vermoed, moet het gebruik van het CHC worden stopgezet. In geval dat antistollingstherapie wordt gestart, moet adequate alternatieve niet-hormonale contraceptie worden begonnen omwille van de teratogeniciteit van therapie met anticoagulantia (coumarines).

Stoornissen in de bloedsomloop

Risico op VTE
Het gebruik van ieder CHC verhoogt het risico op VTE vergeleken met geen gebruik. **Producten die een lage dosis ethinylestradiol (< 50 mcg ethinylestradiol) in combinatie met levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Het is nog niet bekend hoe het risico met Drovelis zich verhoudt tot deze producten met een lager risico. De beslissing om een product te gebruiken anders dan één waarvan bekend is dat deze het laagste risico op VTE heeft, mag uitsluitend worden genomen na een gesprek met de vrouw om er zeker van te zijn dat zij begrijpt dat gebruik van een CHC risico geeft op VTE, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden, en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt.**

Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is als een CHC herstart wordt na een onderbreking van het gebruik van 4 weken of langer.

Bij vrouwen die geen CHC gebruiken en niet zwanger zijn, zullen over een periode van één jaar ongeveer 2 op de 10.000 vrouwen VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).

Uit epidemiologisch onderzoek bij vrouwen die een CHC met lage dosis (< 50 mcg ethinylestradiol) gebruiken, blijkt dat van de 10.000 vrouwen er tussen 6 en 12 over de periode van één jaar een VTE zullen ontwikkelen.

Geschat wordt[1] dat van de 10.000 vrouwen die een CHC gebruiken die ethinylestradiol en drospirenon bevat, tussen 9 en 12 vrouwen over de periode van één jaar een VTE zullen ontwikkelen, in vergelijking met ongeveer 6[2] op de 10.000 vrouwen die een gecombineerd hormonaal anticonceptivum met levonorgestrel gebruiken.

Het is nog niet bekend hoe het risico op VTE met een CHC die estetrol en drospirenon bevatten zich verhoudt tot het risico met een CHC die een lage dosis levonorgestrel bevatten.

Het aantal VTE's per jaar bij een CHC met lage dosis is lager dan het aantal dat verwacht wordt bij vrouwen tijdens zwangerschap of in de postpartumperiode.

In 1-2 % van de gevallen kan VTE een fatale afloop hebben.

In extreem zelden voorkomende gevallen is bij gebruiksters van een CHC melding gemaakt van trombose in andere bloedvaten, zoals aders en slagaders van de lever, het mesenterium, de nieren of de retina.

Risicofactoren voor VTE

[1]Deze incidenties werden geschat op basis van alle epidemiologische onderzoeksgegevens, met gebruik van relatieve risico's voor de verschillende geneesmiddelen in vergelijking met CHC's die levonorgestrel bevatten.

[2] Middelste punt van bereik ('Mid-point of range') van 5-7 per 10.000 vrouwenjaren, op basis van een relatief risico voor CHC's met levonorgestrel versus geen gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6.

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van CHC's kan aanzienlijk verhoogd zijn bij een vrouw met extra risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie tabel 1).

Drovelis is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft die haar een hoger risico geven op veneuze trombose (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de toename van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval moet gelet worden op haar totale risico op VTE. Als de balans tussen voordelen en risico's negatief wordt geacht, mag geen CHC worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel 1: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	**Toelichting**
Obesitas (body mass index [BMI] hoger dan 30 kg/m²).	Risico neemt aanzienlijk toe bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk om rekening mee te houden als er ook andere risicofactoren zijn.
Langdurige immobilisatie, ingrijpende chirurgie, elke operatie aan de benen of het bekken, neurochirurgie, of ernstig trauma. NB: Tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur vliegen kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren.	In deze situaties is het aan te raden om gebruik van de pil te staken (in geval van electieve chirurgie minimaal vier weken vóór de ingreep) en niet eerder te herstarten dan twee weken na volledige remobilisatie. Een andere anticonceptiemethode moet worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling moet worden overwogen als Drovelis niet van tevoren is gestopt.
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden VTE bij een broer, zus of ouder, vooral op relatief jonge leeftijd, bijv. voor het 50e levensjaar).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, moet de vrouw worden verwezen naar een specialist voor advies voordat besloten wordt over gebruik van een CHC.
Andere medische aandoeningen die verband houden met VTE.	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
Toenemende leeftijd.	Vooral boven de 35 jaar.

Er bestaat geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.

Er moet rekening worden gehouden met het hogere risico op trombo-embolie tijdens zwangerschap, en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (zie rubriek 4.6 voor informatie over zwangerschap en borstvoeding).

De symptomen van VTE (diep-veneuze trombose en longembolie)
Als er symptomen optreden, moeten vrouwen het advies krijgen om spoedeisende medische hulp in te roepen en de zorgverlener te informeren dat zij een CHC gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diep-veneuze trombose (DVT):

- unilaterale zwelling van een been en/of voet, of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen;
- verhoogde temperatuur in het aangedane been; rode of verkleurde huid op het been.

Symptomen van longembolie kunnen zijn:
- plotseling optreden van onverklaarde kortademigheid of snel ademen;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing);
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (zoals 'kortademigheid', 'hoesten') zijn niet-specifiek en kunnen verkeerd worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (zoals luchtweginfecties). Andere tekenen van vasculaire occlusie kunnen zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.
Als de occlusie in het oog optreedt, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien met mogelijk progressie tot verlies van gezichtsvermogen. Soms kan het verlies van gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op ATE
In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van CHC's in verband gebracht met een hoger risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct [MI]) en cerebrovasculair accident (bijv. TIA, beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een fatale afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE
Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van een CHC neemt toe bij een vrouw met risicofactoren (zie tabel 2). Drovelis is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft die haar een hoog risico geven op arteriële trombose (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de toename van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval moet rekening worden gehouden met haar totale risico. Als de balans tussen voordelen en risico's negatief wordt geacht, mag geen CHC worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel 2: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	**Toelichting**
Toenemende leeftijd.	Vooral boven de 35 jaar.
Roken.	Vrouwen moeten het advies krijgen niet te roken als ze een CHC willen gebruiken. Vrouwen ouder dan 35 jaar die blijven roken moeten sterk geadviseerd worden een andere methode van anticonceptie te gebruiken.
Hypertensie.	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m^2).	Risico neemt aanzienlijk toe bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren.
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie bij een broer, zus of ouder, vooral op relatief jonge leeftijd, bijv. voor het 50e levensjaar).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, moet de vrouw worden verwezen naar een specialist voor advies voordat besloten wordt over het gebruik van een CHC.
Migraine.	Een toename in frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een CHC (wat

	prodromaal voor een cerebrovasculair voorval kan zijn) kan een reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die verband houden met vasculaire bijwerkingen.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartkleplijden en atriumfibrilleren, dyslipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE
Als er symptomen optreden, moet de vrouw het advies krijgen spoedeisende medische hulp in te roepen en de zorgverlener te informeren dat zij een CHC gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident:
- plotselinge gevoelloosheid of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotseling moeilijk lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of verminderde coördinatie;
- plotselinge verwardheid, problemen met praten of begrijpen;
- plotseling moeilijk zien met één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder convulsies.

Tijdelijke symptomen doen vermoeden dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):
- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of 'vol' gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, gevoel van indigestie of verstikking;
- zweten, misselijkheid, overgeven of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Tumoren

Sommige epidemiologische studies hebben een verhoogd risico op baarmoederhalskanker gemeld bij vrouwen die CHC's die ethinylestradiol bevatten langdurig gebruikt hebben (> 5 jaar). Het is echter nog onzeker in hoeverre deze bevinding kan worden toegeschreven aan het verstorend effect van seksueel gedrag en andere factoren zoals het humaan papillomavirus (HPV).

Bij het gebruik van de hoger gedoseerde CHC's (50 mcg ethinylestradiol) is het risico op endometrium- en ovariumkanker verminderd. Of dit ook geldt voor CHC's die estetrol bevatten, moet nog bevestigd worden.

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken rapporteerde een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) op borstkanker bij vrouwen die een CHC die ethinylestradiol bevat gebruiken. Dit bovenmatige risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na staking van het gebruik van het CHC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal diagnoses van borstkanker bij actuele en recente gebruiksters van een CHC klein ten opzichte van het totale risico op borstkanker. In de regel bevinden de gevallen van borstkanker die worden gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een CHC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium dan de gevallen van kanker bij vrouwen die nooit een CHC hebben gebruikt. Het waargenomen patroon van risicotoename zou het gevolg kunnen zijn van een vroegtijdigere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een CHC, de biologische effecten van CHC's of van een combinatie van beide.

In zeldzame gevallen is bij gebruiksters van een CHC die ethinylestradiol bevat melding gemaakt van goedaardige levertumoren en in nog zeldzamere gevallen van kwaadaardige levertumoren. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. Daarom moet een levertumor in de differentiaaldiagnose worden opgenomen als bij vrouwen die een CHC gebruiken sprake is van hevige pijn in de bovenbuik, leververgroting of tekenen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

Hepatitis C

Tijdens klinische studies met patiënten behandeld voor het hepatitis C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirin bevatten, kwamen ALAT-verhogingen van meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's. Bovendien werden ook bij patiënten die werden behandeld met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ALAT-verhogingen waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's. Bij vrouwen die oestrogeenbevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol, kwamen ALAT-verhogingen ongeveer even vaak voor als bij vrouwen die geen oestrogenen kregen. Door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg, is echter voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirin en ook met de therapie glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Zie ook rubriek 4.5.

Overige aandoeningen

De progestageencomponent in Drovelis, drospirenon, is een aldosteron-antagonist met kaliumsparende eigenschappen. In de meeste gevallen wordt geen toename van het kaliumniveau verwacht. In een klinische studie met drospirenon nam echter bij sommige patiënten met lichte of matige nierfunctiestoornis en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen de kaliumconcentratie in serum licht toe, maar niet significant, tijdens inname van 3 mg drospirenon gedurende 14 dagen. Daarom wordt geadviseerd de kaliumserumwaarden te controleren gedurende de eerste behandelingscyclus met Drovelis bij patiënten met nierinsufficiëntie en een kaliumserumwaarde die voorafgaand aan de behandeling aan de bovenkant van het referentiebereik ligt, in het bijzonder gedurende gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen. Zie ook rubriek 4.5.

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie of een positieve familieanamnese voor hypertriglyceridemie kan bij gebruik van een CHC een verhoogd risico op pancreatitis bestaan.

Hoewel er lichte verhogingen in bloeddruk zijn gemeld bij veel vrouwen die een CHC gebruiken, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Er is geen verband vastgesteld tussen het gebruik van CHC's en klinische hypertensie. Indien zich echter tijdens het gebruik van een CHC een aanhoudende, klinisch relevante hypertensie ontwikkelt, dient de arts voorzichtigheidshalve de inname van de tabletten te laten staken en de verhoogde bloeddruk te behandelen. Indien dit geschikt wordt bevonden, mag het gebruik van het CHC worden hervat als met een bloeddrukverlagende behandeling normale bloeddrukwaarden bereikt kunnen worden.

Van de volgende aandoeningen is gemeld dat deze kunnen optreden of verslechteren tijdens zowel de zwangerschap als het gebruik van CHC's, maar er is geen eenduidig bewijs dat er een verband bestaat met het gebruik van CHC's: geelzucht en/of pruritus in verband met cholestase; de vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes; hemolytisch-uremisch syndroom; Sydenham-chorea; herpes gestationis; gehoorverlies in verband met otosclerose.

Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het noodzakelijk zijn het gebruik van het CHC te staken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Terugkerende cholestatische geelzucht die

voorheen optrad in de zwangerschap of tijdens eerder gebruik van geslachtssteroïden vereist het stoppen van CHC's.

Hoewel CHC's een effect op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie kunnen hebben, is er geen bewijs voor de noodzaak om het behandelingsregime te wijzigen bij diabetespatiënten die laaggedoseerde CHC's gebruiken (die < 50 mcg ethinylestradiol bevatten). Vrouwen met diabetes die een CHC gebruiken, moeten echter met name in de eerste gebruiksmaanden onder zorgvuldige controle blijven.

Verergering van endogene depressie, epilepsie, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa is gerapporteerd tijdens het gebruik van CHC's.

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden geadviseerd om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Chloasma kan af en toe optreden, met name bij vrouwen met een anamnese van chloasma gravidarum. Vrouwen met een aanleg voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of ultraviolette straling te vermijden zolang zij een CHC gebruiken.

Medisch onderzoek/consultatie

Voorafgaand aan het initiëren of opnieuw starten van Drovelis moet een volledige medische voorgeschiedenis (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en een lichamelijk onderzoek moet worden verricht op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw te wijzen op de informatie over veneuze en arteriële trombose, inclusief het risico van Drovelis in vergelijking met andere CHC's, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in geval van vermoede trombose. De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter zorgvuldig te lezen en gegeven adviezen op te volgen. De frequentie en aard van de onderzoeken moeten worden gebaseerd op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis worden aangepast.
Vrouwen moeten erop worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen infectie met het humane immunodeficiëntievirus (hiv) en/of het verworven immunodeficiëntiesyndroom (acquired immunodeficiency syndrome, aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van CHC's kan verminderd zijn in geval van bijvoorbeeld vergeten tabletten (zie rubriek 4.2), gastro-intestinale klachten tijdens de inname van roze werkzame tabletten (zie rubriek 4.2) of gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Cycluscontrole

Bij alle CHC's kan zich onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) voordoen, met name tijdens de eerste maanden van gebruik. Daarom is beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli. Ongeplande bloeding of spotting traden op bij 14% tot 20% van de vrouwen die Drovelis gebruikten. Bij de meeste van deze voorvallen ging het enkel om spotting.

Als het onregelmatige bloedverlies aanhoudt of optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met niet-hormonale oorzaken en zijn passende diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteit of zwangerschap uit te sluiten. Curettage kan hieronder vallen.

Bij een klein percentage vrouwen (6-8%), kan het zijn dat er geen onttrekkingsbloeding plaatsvindt tijdens de placebotabletfase. Als de onttrekkingsbloeding uitblijft, en de vrouw Drovelis heeft

ingenomen volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2, is het onwaarschijnlijk dat zij zwanger is. Als Drovelis echter niet volgens de aanwijzingen is ingenomen of als er twee onttrekkingsbloedingen na elkaar uitblijven, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van Drovelis wordt hervat.

Laboratoriumonderzoeken

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan een invloed hebben op de uitslagen van bepaalde laboratoriumonderzoeken, waaronder biochemische lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, plasmaconcentraties van (drager)proteïnen, bijv. corticosteroïdbindend globuline (CBG) en lipiden-/lipoproteïnefracties, en parameters van koolhydraatstofwisseling en van bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaal laboratoriumbereik. Drospirenon zorgt voor een toename van renineactiviteit en aldosteron in plasma door zijn milde anti-mineralocorticoïde activiteit.

Hulpstoffen met bekend effect

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op Drovelis

Interacties kunnen voorkomen met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren, wat leidt tot toegenomen klaring van geslachtshormonen, wat kan leiden tot doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptie.

- *Management*

Enzyminductie kan reeds worden waargenomen na een aantal dagen behandeling. Maximale enzyminductie wordt over het algemeen waargenomen binnen een aantal weken. Na de beëindiging van de behandeling met dit geneesmiddel, kan enzyminductie gedurende ongeveer 4 weken behouden blijven.

- *Kortetermijnbehandeling*

Vrouwen die behandeld worden met enzyminducerende geneesmiddelen moeten tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode gebruiken in aanvulling op het CHC. De barrièremethode dient gebruikt te worden tijdens de gehele duur van gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen en gedurende 28 dagen na stopzetting. Als de behandeling met het geneesmiddel voorbij het einde van de roze werkzame tabletten in de CHC-verpakking loopt, moeten de witte placebotabletten worden weggegooid en moet de volgende verpakking met CHC meteen worden gestart.

- *Langetermijnbehandeling*

Bij vrouwen op langetermijnbehandeling met hepatische enzyminducerende werkzame stoffen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale, anticonceptiemethode aanbevolen.

De volgende interacties worden in de literatuur vermeld.

Geneesmiddelen die de klaring van CHC's verhogen (enzyminductie)
Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en hiv-geneesmiddelen (bijv. ritonavir, nevirapine en efavirenz) en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en kruidenpreparaten die St. Janskruid bevatten (*Hypericum perforatum*).

Geneesmiddelen met variabele effecten op de klaring van CHC's
Wanneer gelijktijdig toegediend met CHC's, kunnen vele combinaties van hiv-proteaseremmers en non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's), met inbegrip van combinaties met HCV-remmers, plasmaconcentraties van oestrogenen en progestagenen doen toenemen of doen afnemen. Het effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de voorschrijfinformatie van gelijktijdige hiv/HCV-geneesmiddelen worden geraadpleegd om mogelijke interacties en alle gerelateerde aanbevelingen te identificeren. In geval van twijfel, moet een extra barrièremethode van anticonceptie worden gebruikt door vrouwen die proteaseremmers of NNRTI-therapie krijgen.

Geneesmiddelen die de klaring van CHC's verminderen (enzymremmers)
De klinische relevantie van potentiële interacties met enzymremmers is nog onbekend. Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A4-remmers kan plasmaconcentraties van oestrogenen, progestagenen of beide verhogen.

- *Mogelijke interacties met drospirenon*

In een multidosis-onderzoek met een combinatie van drospirenon (3 mg/dag) en ethinylestradiol (0,02 mg/dag), verhoogde de gelijktijdige toediening van de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol gedurende 10 dagen de oppervlakte onder de curve tijdens een periode van 24 uur ($AUC_{(0\text{-}24\ u)}$) van drospirenon (en ethinylestradiol) 2,7 keer (en 1,4 keer, respectievelijk).

- *Mogelijke interacties met estetrol*

Estetrol wordt voornamelijk geglucuronideerd door UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 enzym (zie rubriek 5.2 'Farmacokinetische eigenschappen'). Er werd geen klinisch relevante interactie waargenomen met estetrol en de sterke UGT-remmer valproïnezuur.

Effecten van Drovelis op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Bijgevolg kunnen plasma- en weefselconcentraties ofwel toenemen (bijv. ciclosporine) ofwel verminderen (bijv. lamotrigine).

Op basis van *in vitro* inhibitieonderzoeken en *in vivo* interactieonderzoeken bij vrouwelijke vrijwilligers met omeprazol, simvastatine en midazolam als markersubstraat, is een interactie van drospirenon in doses van 3 mg met het metabolisme van andere werkzame stoffen onwaarschijnlijk.

Op basis van *in vitro* inhibitieonderzoeken, is een interactie van estetrol in Drovelis met het metabolisme van andere werkzame stoffen onwaarschijnlijk.

Farmacodynamische interacties

Gelijktijdig gebruik met HCV-geneesmiddelen met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir, met of zonder ribavirine, kan het risico doen toenemen op ALAT-verhogingen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen zoals CHC's nemen (zie rubriek 4.4). Vrouwen die oestrogeen-bevattende geneesmiddelen gebruikten anders dan ethinylestradiol hadden een ALAT-verhoging vergelijkbaar met vrouwen die geen oestrogenen kregen. Door het beperkte aantal vrouwen dat deze andere oestrogenen kreeg, is echter voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening met de combinatietherapie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirin en ook met de therapie glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten zonder nierziekte had het gelijktijdig gebruik van drospirenon en angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers of niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) geen effect op de kaliumserumwaarden. Desalniettemin is gelijktijdig gebruik van Drovelis met aldosteronantagonisten of kaliumsparende diuretica niet onderzocht. In dit

geval moeten de kaliumserumwaarden worden getest gedurende de eerste behandelingscyclus. Zie ook rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Drovelis is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Indien een zwangerschap optreedt tijdens het gebruik van Drovelis, moet de vrouw stoppen met de inname.

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Drovelis bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Op basis van ervaring met dieren kunnen schadelijke gevolgen van hormonale werking van de werkzame stoffen niet worden uitgesloten.

Er moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op VTE tijdens de postpartumperiode bij het herstarten van Drovelis (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en metabolieten kunnen in de moedermelk worden uitgescheiden en mogelijk invloed hebben op pasgeborenen/zuigelingen.

Borstvoeding kan worden beïnvloed door CHC's omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling. Daarom wordt het gebruik van CHC's niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt; voor vrouwen die borstvoeding willen geven moet een alternatieve anticonceptiemethode worden voorgesteld.

Vruchtbaarheid

Drovelis is geïndiceerd voor orale anticonceptie. Voor informatie over het terugkeren van fertiliteit, zie rubriek 5.1.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Drovelis heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen van Drovelis zijn metrorragie (4,3%), hoofdpijn (3,2%), acne (3,2%), vaginale bloeding (2,7%) en dysmenorroe (2,4%).

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen die zijn geïdentificeerd worden hieronder vermeld (zie tabel 3).

Bijwerkingen worden volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie gerangschikt aan de hand van de volgende indeling: vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100) en zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Tabel 3: Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfectie Vaginale infectie Urineweginfectie	Mastitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Borstfibroadenoom
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Eetluststoornis	Hyperkaliëmie Vochtretentie
Psychische stoornissen	Stemmingsstoornissen en -afwijkingen(1) Libidostoornis	Depressie(2) Angststoornis(3) Insomnia Emotionele stoornis(4) Stress	Zenuwachtigheid
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine Duizeligheid Paresthesie Somnolentie	Amnesie
Oogaandoeningen			Gezichtsvermogen afgenomen Gezichtsvermogen wazig Droog oog
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo
Bloedvataandoeningen		Opvlieger	Hypertensie Veneuze trombose Tromboflebitis Hypotensie Varices
Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominale pijn Misselijkheid	Abdominale distensie Braken Diarree	Gastro-oesofageale refluxziekte Colitis Maag-darmstelselmotiliteitsaandoening Constipatie Dyspepsie Flatulentie Droge mond Lipzwelling
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Alopecia Hyperhidrose(5) Huidaandoeningen(6)	Dermatitis(7) Pigmentatiestoornis(8) Hirsutisme Seborroe Pruritus Zwelling van het gezicht Urticaria Huidverkleuring

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn	Spierspasmen Ledematenongemak Gewrichtszwelling Pijn in de ledematen
Nier- en urinewegaandoeningen			Blaasspasme Urinegeur abnormaal
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium			Ectopische zwangerschap
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstpijn Metrorragie Vaginale bloeding Dysmenorroe Menorragie	Abnormale onttrekkingsbloeding(9) Gezwollen borst Vulvovaginale aandoening(10) Vaginale afscheiding Premenstrueel syndroom Borstgezwel(11) Baarmoederspasme Baarmoederlijke bloeding Menometrorragie Dyspareunie	Ovariële cyste Lactatiestoornissen Endometriumstoornis Niet-functionele baarmoederlijke bloeding Bekkenpijn Tepelaandoening Borstverkleuring Coïtale bloeding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid Oedeem Borstkaspijn Gevoel abnormaal	Malaise(12) Pijn Hyperthermie
Onderzoeken	Gewichtsschommeling	Leverenzym verhoogd Lipiden abnormaal	Bloeddruk verhoogd Nierfunctietests abnormaal Bloed kalium verhoogd Bloed glucose verhoogd Hemoglobine verlaagd Serum ferritine verlaagd Bloed in urine

(1) Inclusief affectielabiliteit, woede, euforische stemming, prikkelbaarheid, veranderde stemming en stemmingswisselingen
(2) Inclusief depressieve stemming, symptoom van depressie, huilerigheid en depressie
(3) Inclusief agitatie, angst, gegeneraliseerde angststoornis en paniekaanval
(4) Inclusief emotionele stoornis, emotionele droefheid en huilen
(5) Inclusief nachtelijk zweten, hyperhidrose en koud zweet
(6) Inclusief droge huid, rash en zwelling van de huid
(7) Inclusief dermatitis en eczeem
(8) Inclusief chloasma en huidhyperpigmentatie
(9) Inclusief abnormale onttrekkingsbloeding, amenorroe, menstruatiestoornissen, onregelmatige menstruatie, oligomenorroe en polymenorroe
(10) Inclusief vaginale geur, vulvovaginaal ongemak, vulvovaginale droogheid, vulvovaginale pijn, vulvovaginale pruritus en vulvovaginaal branderig gevoel
(11) Inclusief borstgezwel en fibrocystische borstziekte
(12) Inclusief malaise en prestatiestatus verminderd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij vrouwen die CHC's gebruiken is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, TIA, veneuze trombose en longembolie. Dit wordt in rubriek 4.4 meer in detail besproken.

De volgende ernstige bijwerkingen, die worden besproken in rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik', zijn gemeld bij vrouwen die CHC's gebruiken:
- Veneuze trombo-embolische aandoeningen;
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen;
- Hypertensie;
- Levertumoren;
- Optreden of verslechtering van aandoeningen waarbij geen overtuigend verband is met het gebruik van CHC's: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uteriene myomen, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenham-chorea, hemolytisch-uremisch syndroom, cholestatische geelzucht;
- Chloasma;
- Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het noodzakelijk zijn het gebruik van het CHC te staken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn.
- Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

De frequentie van de diagnose borstkanker is zeer licht toegenomen bij gebruiksters van CHC's. Daar borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het extra aantal klein ten opzichte van het algehele risico op borstkanker. Het oorzakelijk verband met gebruik van CHC's is onbekend. Zie rubrieken 4.3 en 4.4 voor verdere informatie.

Interacties
Doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptie kan het gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminductoren) met orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

In een fase 3-studie, waarbij 105 adolescenten van 12 tot 17 jaar waren betrokken, werd Drovelis gedurende 6 cycli goed verdragen en kwamen er tijdens de studie geen veiligheidsproblemen naar voren. De meest gemelde bijwerkingen in de adolescentenpopulatie waren dysmenorroe (1,9%) en misselijkheid (1,9%). Andere bijwerkingen kwamen voor bij ≤ 1% van de studiepopulatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is nog geen ervaring met overdosering van Drovelis. Op basis van de algemene ervaring met CHC's zijn de symptomen die kunnen optreden bij een overdosis van de roze werkzame tabletten misselijkheid, braken en onttrekkingsbloeding. Onttrekkingsbloeding kan bij meisjes zelfs optreden voor hun eerste menstruatie, indien ze per ongeluk het geneesmiddel nemen. Er bestaan geen specifieke antidota en verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulatoren van het genitale systeem, progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties, ATC-code: G03AA18

Werkingsmechanisme

Drovelis bevat het oestrogeen estetrol en het progestageen drospirenon. Estetrol is een oestrogeen dat uitsluitend wordt geproduceerd tijdens de zwangerschap door de menselijke foetale lever.

Estetrol toont antigonadotrope activiteit gekenmerkt door een dosis-afhankelijke verlaging van de niveaus in het serum van zowel follikelstimulerend hormoon (FSH) als luteïniserend hormoon (LH).

Het progestageen drospirenon bezit progestagene, antigonadotrope, antiandrogene en lichte antimineralocorticoïde eigenschappen en heeft geen oestrogene, glucocorticoïde of antiglucocorticoïde activiteit. Deze eigenschappen zijn farmacologisch vergelijkbaar met het natuurlijke hormoon progesteron.

De anticonceptieve werking van Drovelis is gebaseerd op de interactie van verschillende factoren; de belangrijkste daarvan is inhibitie van ovulatie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Twee klinische studies werden uitgevoerd over de hele wereld, één hoofdstudie in de EU/Rusland en een ondersteunende studie in de VS bij vrouwen tussen 16 en 50 jaar oud gedurende 13 cycli/1 jaar.

De volgende Pearl-indexen werden bij vrouwen tussen 18-35 jaar vastgesteld in de hoofdstudie in de EU/Rusland op basis van een totaal van 14.759 cycli waarbij cycli met back-up anticonceptie en cycli zonder seksuele activiteit werden uitgesloten:
Falen van de methode: 0,26 (bovengrens 95% betrouwbaarheidsinterval 0,77);
Falen van de methode en falen van de gebruikster: 0,44 (bovengrens 95% betrouwbaarheidsinterval 1,03).

De studie in de VS vond hogere Pearl-indexen dan vermeld in de studie in de EU/Rusland. Het is bekend dat Pearl-indexen van studies uitgevoerd in de VS hoger zijn dan de indexen vermeld in studies in de EU, maar de oorzaak van deze discrepantie is niet bekend.

In een gerandomiseerde, open-label studie, vertoonde 97% van de vrouwen in de Drovelis-groep een terugkeer naar ovulatie tegen het einde van de cyclus na de behandeling.

In één klinisch onderzoek werd bij een subgroep van vrouwen (n=108) na 13 behandelingscycli histologisch onderzoek van het endometrium verricht. De uitslagen hiervan waren niet afwijkend.

Pediatrische patiënten

Een multicenter, open-label, enkelarmige fase 3-studie werd uitgevoerd in Europa om de veiligheid, compliantie en farmacokinetiek van Drovelis te evalueren bij postmenarcheale adolescenten. In de studie namen 105 patiënten van 12 tot 17 jaar deel gedurende 6 cycli. Gegevens over gepland en ongepland bloedverlies bij adolescenten toonden een goede cycluscontrole en een acceptabel patroon, vergelijkbaar met de resultaten uit fase 3-studies bij volwassen vrouwen. Behandeling met Drovelis bij adolescenten leidde tot een afname van dysmenorroe-symptomen, aangetoond door een daling van de Visual Analogue Scale-score met >30% en een verminderd gebruik van noodmedicatie na 3 cycli van gebruik, met behoud tot het einde van de studie. Beschikbare farmacokinetische gegevens worden beschreven in rubriek 5.2.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Estetrol

Absorptie

Estetrol wordt snel geabsorbeerd na inname. Na inname van Drovelis worden 0,5-2 uren na eenmalige inname gemiddelde maximale plasmaconcentraties van 18 ng/ml bereikt.

De totale blootstelling aan estetrol is vergelijkbaar ongeacht de voedselinname. De C_{max} van estetrol wordt met ongeveer 50% verminderd na voedselinname.

Distributie

Estetrol bindt zich niet aan SHBG. Estetrol vertoonde matige binding aan humane plasmaproteïnen (45,5% tot 50,4%) en menselijk serumalbumine (58,6%) en lage binding aan humane alfa-glycoproteïne (11,2%). Estetrol is gelijkmatig verdeeld over rode bloedcellen en plasma.

In vitro studies toonden aan dat estetrol een substraat van P-gp en BCRP-transporters is. Het is echter onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die van invloed zijn op de activiteit van P-gp en BCRP resulteert in een klinische relevante geneesmiddelinteractie met estetrol.

Biotransformatie

Na orale toediening ondergaat estetrol een uitgebreide fase 2-metabolisatie tot glucuronide en sulfaatconjugaten. De twee belangrijkste metabolieten, estetrol-3-glucuronide en estetrol-16-glucuronide, hebben verwaarloosbare oestrogeenactiviteit. UGT2B7 is de dominante UGT-isovorm die betrokken is bij de biotransformatie van estetrol in een direct glucuronide. Estetrol ondergaat sulfaatvorming, voornamelijk door specifiek oestrogeen sulfotransferase (SULT1E1).

Eliminatie

Er werd waargenomen dat de terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van estetrol zich in de buurt van 24 uur bevindt bij steady state-omstandigheden.
Na toediening van één enkele orale oplossing van 15 mg [^{14}C]-estetrol, werd ongeveer 69% van de totale radioactiviteit aangetroffen in urine en 21,9% in feces.

Lineariteit/non-lineariteit

Wanneer 1 tot 5 keer de dosis Drovelis wordt toegediend, tonen plasmaniveaus van estetrol geen relevante afwijking van dosisproportionaliteit, na enkelvoudige toediening alsook in steady state-omstandigheden.

Steady state-omstandigheden

Steady state wordt na 5 dagen bereikt. C_{max} van estetrol is ongeveer 17,9 ng/ml en wordt 0,5-2 uur na de dosering bereikt. Gemiddelde serumconcentraties zijn 2,46 ng/ml. De ophoping is zeer beperkt met een dagelijkse oppervlakte onder de curve (AUC) bij steady-state dat 60% groter is dan na een enkele dosis.

Nierfunctiestoornis

Een onderzoek om het effect van nieraandoeningen op de farmacokinetiek van estetrol te beoordelen werd uitgevoerd met een enkelvoudige orale dosis van 20 mg estetrolmonohydraat toegediend aan vrouwelijke proefpersonen met een normale nierfunctie, lichte nierfunctiestoornis (absolute glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) ≥60 tot <90 ml/min), matige nierfunctiestoornis (GFR ≥30 tot <60 ml/min) en ernstige nierfunctiestoornis (GFR <30 ml/min)).

C_{max} en AUC_{inf} voor estetrol waren respectievelijk ~1,1-voudig en ~1,7-voudig bij een lichte nierfunctiestoornis ten opzichte van personen met een normale nierfunctie; respectievelijk ~1,8-voudig en ~2,3-voudig bij een matige nierfunctiestoornis ten opzichte van personen met een normale nierfunctie, en respectievelijk ~1,5-voudig en ~2,3-voudig bij een ernstige nierfunctiestoornis ten opzichte van personen met een normale nierfunctie.

De renale klaring (CLr) was met 20% afgenomen in de groep met een lichte nierfunctiestoornis, 40% in de groep met matige nierfunctiestoornis en 71% in de groep met een ernstige nierfunctiestoornis vergeleken met de groep met een normale nierfunctie.

De onderzoeksresultaten geven aan dat de toename van de estetrol-plasmablootstelling bij personen met een matige en ernstige nierfunctiestoornis in vergelijking met personen met een normale nierfunctie van klinisch belang zou kunnen zijn (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Er is een onderzoek uitgevoerd met een enkelvoudige orale dosis van 20 mg estetrolmonohydraat die werd toegediend aan vrouwelijke proefpersonen met een normale leverfunctie, lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A), matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse B) en ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C).
De resultaten tonen aan dat de C_{max}- en AUC_{inf}-ratio's voor estetrol respectievelijk ~1,7-voudig en ~1,1-voudig waren bij lichte leverfunctiestoornis ten opzichte van proefpersonen met een normale leverfunctie; respectievelijk ~1,9-voudig en ~1-voudig bij matige leverfunctiestoornis ten opzichte van proefpersonen met een normale leverfunctie, en respectievelijk ~5,4-voudig en ~1,9-voudig bij ernstige leverfunctiestoornis ten opzichte van proefpersonen met een normale leverfunctie.

Drospirenon

Absorptie

Drospirenon wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. Na inname van Drovelis, wordt een C_{max} van ongeveer 48,7 ng/ml bereikt na ongeveer 1-3 uur na meerdere innames. De biologische beschikbaarheid bevindt zich tussen 76% en 85%. De totale blootstelling aan drospirenon is vergelijkbaar, ongeacht de voedselinname rond de tabletinname.

Distributie

Drospirenon is gebonden aan serumalbumine en bindt niet aan SHBG of CBG. Slechts 3-5% van de totale serumconcentraties van de werkzame stof zijn aanwezig als vrij steroïde. Het gemiddelde schijnbare distributievolume van drospirenon is 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotransformatie

Drospirenon wordt extensief gemetaboliseerd na orale toediening. De belangrijkste metabolieten in het plasma zijn de zure vorm van drospirenon, gegenereerd door opening van de lactonring, en 4,5-dihydrodrospirenon-3-sulfaat, gevormd door reductie en daaropvolgende sulfaatvorming. Drospirenon is ook onderhevig aan oxidatieve metabolisatie gekatalyseerd door CYP3A4.

Eliminatie

Na orale toediening van Drovelis, nemen serum drospirenonniveaus af met een waargenomen terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 34 uur. De metabolische klaringssnelheid van drospirenon in serum is 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. Drospirenon wordt in onveranderde vorm alleen uitgescheiden in sporenhoeveelheden. De metabolieten van drospirenon worden uitgescheiden met de feces en urine in een excretieverhouding van ongeveer 1,2 tot 1,4. De $t_{1/2}$ van metabolietuitscheiding in de urine en feces, is ongeveer 40 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Drospirenon plasmaniveaus tonen geen relevante afwijking van dosisproportionaliteit over een dosisbereik van 3-15 mg, na enkelvoudige toediening alsook in steady state-omstandigheden.

Steady state-omstandigheden

Steady state wordt na 10 dagen bereikt. C_{max} van drospirenon van ongeveer 48,7 ng/ml wordt ongeveer 1-3 uur na de dosering bereikt. De gemiddelde concentratie tijdens steady state over een 24-uurs doseringsperiode is ongeveer 22 ng/ml. De ophoping is zeer beperkt met een dagelijkse AUC bij steady state dat 80% groter is dan na een enkele dosis.

Nierfunctiestoornis

In een onderzoek uitgevoerd met alleen oraal toegediend drospirenon 3 mg gedurende 14 dagen, waren de steady state serum drospirenonniveaus bij vrouwen met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring (CLcr) =50-80 ml/min) vergelijkbaar met die van vrouwen met een normale nierfunctie. Het serumniveau van drospirenon was gemiddeld 37% hoger bij vrouwen met matige nierinsufficiëntie (CLcr=30-50 ml/min) vergeleken met die bij vrouwen met een normale nierfunctie.

Leverfunctiestoornis

In een onderzoek naar een enkele dosis was orale klaring van drospirenon (CL/F) bij vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis ongeveer 50% verminderd in vergelijking met diegenen met een normale leverfunctie.

Pediatrische patiënten
De dalconcentraties (C_{dal}) tijdens steady state blijven stabiel over de cycli en zijn vergelijkbaar bij volwassenen en adolescenten.

Andere speciale populaties

Etnische groepen
Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van estetrol of drospirenon tussen Japanse en witte vrouwen na toediening van een eenmalige dosis Drovelis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde toediening van estetrol, drospirenon of de combinatie heeft verwachte oestrogene en gestagene effecten aangetoond.

Bij blootstellingen die hoger waren dan die bij gebruiksters van Drovelis (~27-voudig veelvoud voor estetrol en ~3,5-voudig veelvoud voor drospirenon), werden ventriculaire histologische veranderingen, zonder klinische effecten, waargenomen bij apen na herhaalde toediening van de combinatie.

In onderzoek naar reproductietoxiciteit met estetrol bij ratten en konijnen is embryotoxociteit en foetotoxiciteit aangetoond bij dieren in klinisch relevante blootstellingen; de effecten zijn mogelijk afhankelijk van uterotone effecten in de late dracht.

Met de combinatie is geen onderzoek naar genotoxiciteit en carcinogeniteit verricht. Estetrol en drospirenon worden niet beschouwd als genotoxisch. Het is echter wel bekend dat vanwege hun hormonale werking, geslachtssteroïden de groei van bepaalde hormoonafhankelijke weefsels en tumoren kunnen bevorderen.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Milieurisicobeoordelingsstudies met drospirenon hebben aangetoond dat drospirenon een risico kan vormen voor het aquatische milieu (zie rubriek 6.6). Milieurisicobeoordelingsstudies van estetrol, waaronder de uitgebreide reproductietoxiciteitsstudie over één generatie bij de Japanse medakavis, wezen uit dat de voorspelde blootstelling aan estetrol in het milieu geen gevolgen zal hebben voor het aquatisch ecosysteem.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Roze werkzame filmomhulde tabletten

Tabletkern
Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat
Maïszetmeel
Povidon K30
Magnesiumstearaat (E 470b)

Tabletomhulling
Hypromellose (E 464)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Talk (E 553b)
Katoenzaadolie, gehydrogeneerd
Titaniumdioxide (E 171)
IJzeroxide rood (E 172)

Witte filmomhulde placebotabletten

Tabletkern
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat (E 470b)

Tabletomhulling
Hypromellose (E 464)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Talk (E 553b)
Katoenzaadolie, gehydrogeneerd
Titaniumdioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/aluminium blisterverpakking met 28 filmomhulde tabletten (24 roze werkzame tabletten en 4 witte placebotabletten) in een doos met een etui-bewaarzak en 1, 3, 6 of 13 zelfklevende weekdagsticker(s).

Verpakkingsgrootten: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) en 364 (13 × 28) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geneesmiddelen die drospirenon bevatten, kunnen een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/05/2021
Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Duitsland

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Drovelis op de markt wordt gebracht, zal de vergunninghouder in elke lidstaat met de nationale bevoegde autoriteit afspraken maken over de inhoud en de vorm van het

voorlichtingsmateriaal, met inbegrip van de communicatiemiddelen, de wijze van distributie en alle andere aspecten van het programma.
Het voorlichtingsmateriaal is bedoeld als leidraad voor het beheersen van het risico op trombo-embolische voorvallen.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Drovelis in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers van wie verwacht wordt dat zij het product zullen voorschrijven, afleveren of gebruiken, toegang hebben tot:

- Checklist voor de voorschrijver;
- Informatiekaart voor vrouwen.

De checklist voor de voorschrijver moet bedoeld zijn om een gesprek tussen de voorschrijver en de vrouw op gang te brengen om te beoordelen of zij geschikt is om Drovelis te krijgen, met name met betrekking tot de aanwezigheid van mogelijke contra-indicaties of risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen.

De checklist voor de voorschrijver moet de volgende hoofdelementen bevatten:

- punten die tijdens het consult besproken moeten worden (risico op trombo-embolie bij het CHC, effect van intrinsieke risicofactoren, alert zijn op tekenen en symptomen van een trombose);
- checklist van contra-indicaties;
- checklist voor risicofactoren;
- herinnering om vrouwen te informeren over situaties waarin het risico op trombo-embolie verhoogd is en om vrouwen te adviseren aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te vertellen dat zij een CHC innemen.

De informatiekaart voor vrouwen wordt verstrekt als onderdeel van de productverpakking. De tekst daarvan is opgenomen in Bijlage III. De informatiekaart voor vrouwen is bedoeld om vrouwen informatie aan te bieden over het risico op trombo-embolie in verband met gecombineerde orale anticonceptiepillen, over de bekende risicofactoren, en over de tekenen en symptomen van veneuze en arteriële trombo-embolie, en om het belang te benadrukken van de vroege opsporing van een trombo-embolisch voorval.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Drovelis 3 mg/14,2 mg filmomhulde tabletten
drospirenon/estetrol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke roze werkzame tablet bevat 3 mg drospirenon en estetrolmonohydraat, equivalent aan 14,2 mg estetrol.
Elke witte placebotablet (niet-werkzaam) bevat geen werkzame stoffen.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

28 (1 x 28) filmomhulde tabletten
84 (3 x 28) filmomhulde tabletten
168 (6 x 28) filmomhulde tabletten
364 (13 x 28) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Drovelis

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

Gedeon Richter Plc.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Start
1 → 2 → 3 → 4 → 5 → … → 28

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP STICKERS MOETEN WORDEN VERMELD

STICKER

Kies de dagsticker die begint met de eerste dag van uw pilinname en plak deze in het kader op de voorkant van de blisterkaart op het "⇨"-symbool.
Elke dag zal op één lijn liggen met een rij pillen.
Als u een pil vergeet, raadpleeg dan uw bijsluiter.

ma	di	woe	don	vrij	zat	zon
di	woe	don	vrij	zat	zon	ma
woe	don	vrij	zat	zon	ma	di
don	vrij	zat	zon	ma	di	woe
vrij	zat	zon	ma	di	woe	don
zat	zon	ma	di	woe	don	vrij
zon	ma	di	woe	don	vrij	zat

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE INFORMATIEKAART VOOR VROUWEN MOETEN WORDEN VERMELD

INFORMATIEKAART VOOR VROUWEN

BELANGRIJKE INFORMATIE OVER DROVELIS EN RISICO OP BLOEDSTOLSELS

Alle gecombineerde hormonale anticonceptiva zoals Drovelis verhogen het risico op het krijgen van een bloedstolsel. Het algehele risico op een bloedstolsel door Drovelis is klein, maar bloedstolsels kunnen ernstig zijn en kunnen in zeer zeldzame gevallen zelfs dodelijk zijn.

Het is erg belangrijk dat u herkent wanneer u mogelijk een hoger risico op een bloedstolsel heeft, op welke klachten en symptomen u moet letten en welke actie u moet nemen.

In welke situaties is het risico op een bloedstolsel het hoogst?

- In het eerste jaar dat u Drovelis gebruikt (inclusief als u na een onderbreking van 4 weken of langer weer begint met het gebruik).
- Als u ernstig overgewicht heeft.
- Als u ouder bent dan 35 jaar.
- Als u een familielid heeft dat op relatief jonge leeftijd (bijv. jonger dan 50 jaar) een bloedstolsel heeft gehad.
- Als u in de afgelopen weken bent bevallen.

Als u rookt en ouder bent dan 35 jaar, wordt u dringend geadviseerd om te stoppen met roken of een niet-hormonaal voorbehoedsmiddel te gebruiken.

Roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende symptomen heeft:

- Ernstige pijn of zwelling in een van de benen die gepaard kan gaan met gevoeligheid van het been en warmte of kleurverandering van de huid zoals bleek, rood of blauw worden. U kunt een **diep-veneuze trombose** hebben.
- Plotselinge onverklaarde ademnood of snelle ademhaling; scherpe pijn op de borst, die erger kan worden als u diep ademhaalt; plotseling hoesten zonder duidelijke oorzaak (waarbij u bloed kunt ophoesten). U kunt een ernstige complicatie van diep-veneuze trombose hebben, genaamd een **longembolie**. Dit treedt op als het bloedstolsel zich verplaatst van het been naar de long.
- Pijn in de borst, vaak acuut, maar soms alleen ongemak, druk, een zwaar gevoel, ongemak in het bovenlichaam dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel en arm samen met een vol gevoel geassocieerd met indigestie of stikken, zweten, misselijkheid, braken of duizeligheid. U kunt een **hartaanval** hebben.
- Zwak of verdoofd gevoel van het gezicht, de arm of het been, vooral aan één kant van het lichaam; moeite met praten of begrijpen; plotselinge verwardheid; plotseling verlies van het gezichtsvermogen of wazig zien; ernstige hoofdpijn/migraine die erger is dan normaal. U kunt een **beroerte** hebben.

Let op voor symptomen van een bloedstolsel, vooral als u:

- net een operatie heeft ondergaan;
- lange tijd niet op de been bent geweest (bijv. door een verwonding of ziekte, of als uw been in het gips zit);
- een lange reis gaat maken (meer dan ongeveer 4 uur).

Denk eraan om uw arts, verpleegkundige of chirurg te vertellen dat u Drovelis gebruikt als u:

- binnenkort een operatie ondergaat of een operatie heeft ondergaan;
- gevraagd wordt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of u geneesmiddelen gebruikt.

Voor verdere informatie gelieve de bijsluiter (in de verpakking) te lezen of naar [adres van NCA-website] te gaan voor meer informatie.

Als u vermoedt dat u een bijwerking heeft die verband heeft met het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, kunt u dit melden aan een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg of via het nationale meldsysteem.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Drovelis 3 mg/14,2 mg filmomhulde tabletten
drospirenon/estetrol

Belangrijke dingen die u moet weten over gecombineerde hormonale anticonceptiva:
- Deze middelen vormen een van de meest betrouwbare omkeerbare anticonceptiemethoden, mits correct gebruikt.
- Ze geven een iets hoger risico op het ontstaan van een bloedstolsel (trombose) in de aders en slagaders, vooral in het eerste jaar of als u na een onderbreking van 4 weken of langer weer begint met het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
- Let goed op en neem contact op met uw arts als u denkt dat u mogelijk symptomen van een bloedstolsel heeft (zie rubriek 2 'Bloedstolsels').

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Drovelis en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Drovelis en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Drovelis is een anticonceptiepil die wordt gebruikt om zwangerschap te voorkomen.
- De 24 roze filmomhulde tabletten zijn werkzame tabletten die een kleine hoeveelheid van twee verschillende vrouwelijke hormonen, namelijk estetrol en drospirenon, bevatten.
- De 4 witte filmomhulde tabletten zijn niet-werkzame tabletten die geen hormonen bevatten en placebotabletten worden genoemd.
- Anticonceptiepillen die twee verschillende hormonen bevatten, zoals Drovelis, worden 'combinatiepillen' genoemd. Deze hormonen werken samen om de ovulatie (vrijkomen van een eicel uit de eierstok) te voorkomen en om het risico dat een vrijgekomen eicel wordt bevrucht en dat u zwanger raakt te verminderen.

2. Wanneer mag u Drovelis niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Algemene opmerkingen
Lees voordat u Drovelis gaat gebruiken de informatie over bloedstolsels (trombose) in rubriek 2. Het is vooral belangrijk dat u leest wat de symptomen van een bloedstolsel zijn – zie rubriek 2 'Bloedstolsels'.

Voordat u Drovelis kunt gaan gebruiken, zal uw arts u vragen stellen over uw persoonlijke voorgeschiedenis betreffende uw gezondheid en die van uw naaste familieleden. De arts zal ook uw bloeddruk meten en kan, afhankelijk van uw persoonlijke situatie, eventueel nog enkele andere onderzoeken uitvoeren.

In deze bijsluiter worden enkele situaties beschreven waarin u moet stoppen met het gebruik van de pil of waarin de betrouwbaarheid van de pil verminderd kan zijn. In dergelijke situaties moet u zich onthouden van geslachtsgemeenschap of een aanvullend voorbehoedsmiddel zonder hormonen gebruiken, bijvoorbeeld een condoom of een ander barrièrevoorbehoedsmiddel. Maak geen gebruik van de kalender- of temperatuurmethode. Deze methoden kunnen onbetrouwbaar zijn, omdat de pil invloed heeft op de normale veranderingen van de lichaamstemperatuur en het baarmoederslijmvlies tijdens de menstruatiecyclus.

Drovelis biedt net als andere hormonale anticonceptiemiddelen geen bescherming tegen infectie met het humane immunodeficiëntievirus (hiv) en/of het verworven immunodeficiëntiesyndroom (acquired immunodeficiency syndrome, aids) of andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
U mag dit middel niet innemen als u één van de hieronder genoemde aandoeningen heeft. Als u één van de hieronder genoemde aandoeningen heeft, moet u dit aan uw arts vertellen. Uw arts zal met u bespreken welk ander voorbehoedsmiddel geschikter is voor u.

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een bloedstolsel in een bloedvat van uw benen (diep-veneuze trombose), uw longen (longembolie), of een ander orgaan (of heeft dit ooit gehad).
- U weet dat u een stoornis heeft die uw bloedstolling beïnvloedt – bijvoorbeeld proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, antitrombine III-deficiëntie, factor V-Leiden of antifosfolipidenantistoffen.
- U moet geopereerd worden of u kunt gedurende lange tijd niet lopen (zie rubriek ‘Bloedstolsels’).
- U heeft ooit een hartaanval of een beroerte gehad.
- U heeft angina pectoris (een aandoening die hevige pijn op de borst veroorzaakt en een eerste verschijnsel kan zijn van een hartaanval) of een ‘transiënte ischemische aanval’ (TIA - voorbijgaande verschijnselen van een beroerte) of heeft dit ooit gehad.
- U heeft één van de volgende ziekten die het risico op een stolsel in uw slagaders zou kunnen verhogen:
  - ernstige diabetes met schade aan de bloedvaten;
  - een heel hoge bloeddruk;
  - een ernstig verhoogde vetconcentratie in het bloed (cholesterol of triglyceriden);
  - een aandoening die hyperhomocysteïnemie wordt genoemd.
- U heeft een vorm van migraine die ‘migraine met aura’ wordt genoemd of heeft dit ooit gehad.
- U heeft een goed- of kwaadaardig gezwel (tumor) in de lever of heeft dit ooit gehad.
- U heeft een ernstige leveraandoening of heeft dit ooit gehad en uw lever werkt nog niet naar behoren.
- U heeft nieren die niet goed werken (nierfalen);
- U heeft of heeft vermoeden van borstkanker of kanker van de geslachtsorganen of heeft dit ooit gehad.
- U verliest bloed uit de vagina zonder aanwijsbare oorzaak.

Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van Drovelis, stop dan onmiddellijk met het innemen en vertel het uw arts. Gebruik in de tussentijd een voorbehoedsmiddel zonder hormonen. Zie ook ‘Algemene opmerkingen’ in rubriek 2 hierboven.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Wanneer moet u contact opnemen met uw arts?

Zoek spoedeisende medische hulp
- Als u mogelijke tekenen opmerkt van een bloedstolsel die kunnen betekenen dat u een bloedstolsel in het been (d.w.z. diep-veneuze trombose), een bloedstolsel in de longen (d.w.z. longembolie), een hartaanval of een beroerte heeft (zie rubriek 'Bloedstolsels' hieronder).

Zie voor een beschrijving van de verschijnselen van deze ernstige bijwerkingen 'Hoe herkent u een bloedstolsel'.

Als een van de volgende situaties op u van toepassing is, moet u dit aan uw arts vertellen
Als de situatie ontstaat of verergert terwijl u Drovelis inneemt, moet u dit ook aan uw arts vertellen.
- Een naast familielid heeft borstkanker of heeft dit ooit gehad.
- U heeft erfelijk of verworven angio-oedeem. Geneesmiddelen die oestrogenen bevatten kunnen verschijnselen van angio-oedeem opwekken of verergeren. Raadpleeg uw arts onmiddellijk als u verschijnselen krijgt van angio-oedeem zoals zwelling van het gezicht, de tong en/of keel en/of slikproblemen of netelroos, samen met moeilijk ademhalen.
- U heeft een aandoening van de lever of galblaas.
- U heeft een aandoening van de nieren.
- U heeft diabetes (suikerziekte).
- U lijdt aan depressie.
- U heeft epilepsie (zie rubriek 2 'Neemt u nog andere geneesmiddelen in?').
- U heeft de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa (chronische inflammatoire darmziekten).
- U heeft systemische lupus erythematosus (SLE - een aandoening die uw natuurlijke afweersysteem aantast).
- U heeft hemolytisch-uremisch syndroom (HUS - een bloedstollingsstoornis die nierfalen veroorzaakt).
- U heeft sikkelcelanemie (een erfelijke ziekte van de rode bloedcellen).
- U heeft een verhoogd vetgehalte in het bloed (hypertriglyceridemie) of deze aandoening komt bij u in de familie voor. Hypertriglyceridemie is in verband gebracht met een hoger risico op pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier).
- U moet geopereerd worden of langere tijd bedrust houden/niet lopen (zie rubriek 2 'Bloedstolsels').
- U bent onlangs bevallen; u heeft dan een hoger risico op bloedstolsels. Vraag uw arts hoe snel na de bevalling u met Drovelis kunt starten.
- U heeft een ontsteking van de aderen onder de huid (oppervlakkige tromboflebitis).
- U heeft spataderen.
- U heeft chloasma (geelbruine pigmentvlekken, vooral in het gezicht, ook wel 'zwangerschapsmasker' genoemd) of heeft dit ooit gehad. Vermijd in dat geval rechtstreekse blootstelling aan zonlicht of ultraviolet licht.
- U heeft een aandoening die voor het eerst optrad of verergerde tijdens de zwangerschap of tijdens eerder gebruik van geslachtshormonen (bijvoorbeeld gehoorverlies, een bloedaandoening genaamd porfyrie, huiduitslag met blaasjes tijdens de zwangerschap [herpes gestationis], een zenuwaandoening waarbij plotselinge bewegingen van het lichaam optreden [Sydenham-chorea]).

BLOEDSTOLSELS

Als u een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel zoals Drovelis gebruikt, heeft u een hoger risico op de vorming van een bloedstolsel vergeleken met als u dat niet gebruikt. In zeldzame gevallen kan een bloedstolsel bloedvaten afsluiten en ernstige problemen veroorzaken.

Bloedstolsels kunnen ontstaan
- in aderen (aangeduid als 'veneuze trombose', 'veneuze trombo-embolie' of VTE);
- in de slagaders (aangeduid als 'arteriële trombose', 'arteriële trombo-embolie' of ATE).

Men herstelt niet altijd volledig van bloedstolsels. In zeldzame gevallen kunnen er ernstige blijvende gevolgen zijn, of in zeer zeldzame gevallen kunnen bloedstolsels fataal zijn.

Het is belangrijk dat u weet dat het algehele risico van schadelijke bloedstolsels door Drovelis klein is.

HOE HERKENT U EEN BLOEDSTOLSEL?

Zoek spoedeisende medische hulp als u één van de volgende klachten of tekenen opmerkt.

Krijgt u één van de volgende verschijnselen?	Waar lijdt u mogelijk aan?

- zwelling van een been of langs een ader in het been of de voet, vooral als dit samengaat met:
  - pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen
  - hogere temperatuur van het aangedane been
  - kleurverandering van de huid van het been, bijvoorbeeld bleek, rood of blauw worden
	Diep-veneuze trombose

- plotselinge onverklaarde kortademigheid of snel ademen; - plotseling hoesten zonder duidelijke oorzaak, waarbij u mogelijk bloed ophoest; - scherpe pijn op de borst die bij diep ademen erger kan worden; - ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid; - snelle of onregelmatige hartslag; - ernstige pijn in uw maag. Als u het niet zeker weet, overleg dan met uw arts omdat sommige van deze verschijnselen zoals hoesten of kortademigheid ten onrechte opgevat kunnen worden als een mildere aandoening zoals een luchtweginfectie (bijvoorbeeld een verkoudheid).	Longembolie
Verschijnselen die meestal in één oog optreden: - onmiddellijk verlies van gezichtsvermogen of - pijnloos wazig zien. Dit kan verergeren tot verlies van gezichtsvermogen.	Trombose in retinale ader (bloedstolsel in het oog)
- pijn, ongemak, druk of zwaar gevoel op de borst; - beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen; - gevoel van vol zijn, indigestie, of gevoel van stikken; - ongemak in het bovenlichaam dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm en maag; - zweten, misselijkheid, overgeven of duizeligheid; - extreme zwakte, angst of kortademigheid; - snelle of onregelmatige hartslag.	Hartaanval
- plotselinge zwakte of gevoelloosheid in het gezicht, arm of been, vooral aan één kant van het lichaam; - plotselinge verwardheid, problemen met praten of begrijpen; - plotseling moeilijk zien met één of beide ogen; - plotseling moeilijk lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie; - plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak; - bewustzijnsverlies of flauwvallen met of zonder toevallen.	Beroerte

Soms kunnen de symptomen van een beroerte kort zijn met bijna direct en volledig herstel, maar toch moet u spoedeisende medische hulp zoeken omdat er mogelijk nog een beroerte kan optreden.	
- zwelling en lichte blauwe verkleuring van een arm of been; - ernstige pijn in uw maag (acute buik).	Bloedstolsels die andere bloedvaten blokkeren

BLOEDSTOLSELS IN EEN ADER

Wat kan er gebeuren als een bloedstolsel wordt gevormd in een ader?
- Het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva is in verband gebracht met een hoger risico op bloedstolsels in een ader (veneuze trombose). Deze bijwerkingen komen echter zelden voor. Ze treden het meeste op in het eerste jaar van het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel.
- Als een bloedstolsel in een ader in het been of de voet ontstaat, kan dit DVT veroorzaken.
- Als een bloedstolsel loskomt uit het been en in de long terechtkomt, kan dit een longembolie veroorzaken.
- In zeer zeldzame gevallen kan er een bloedstolsel in een ader in een ander orgaan komen, zoals het oog (trombose van een ader van het netvlies).

Wanneer is het risico op een bloedstolsel in een ader het hoogst?
Het risico op een bloedstolsel in een ader is het hoogst tijdens het eerste jaar van het eerste gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel. Het risico kan ook hoger zijn als u na een onderbreking van 4 weken of langer, opnieuw begint met het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel (hetzelfde product of een ander product).
Na het eerste jaar wordt het risico kleiner, maar het blijft iets hoger dan wanneer u geen gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel gebruikt.
Als u met Drovelis stopt, is uw risico op een bloedstolsel binnen een paar weken weer normaal.

Hoe hoog is het risico op een bloedstolsel?
Het risico hangt af van uw natuurlijke risico op VTE en het type gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel dat u gebruikt.
Het algehele risico op een bloedstolsel in een been of de long (diep-veneuze trombose of longembolie) met Drovelis is klein.
- Van de 10.000 vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel gebruiken en die niet zwanger zijn, zullen in een jaar ongeveer 2 vrouwen een bloedstolsel krijgen.
- Van de 10.000 vrouwen die een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel gebruiken waar een lage dosis ethinylestradiol (< 50 µg ethinylestradiol) in combinatie met levonorgestrel, norethisteron, of norgestimaat in zit, zullen in een jaar ongeveer 5-7 vrouwen een bloedstolsel krijgen.
- Het is nog niet bekend hoe het risico op een bloedstolsel met Drovelis zich verhoudt tot het risico met een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel dat levonorgestrel bevat.
- Het risico op een bloedstolsel zal variëren afhankelijk van uw persoonlijke medische voorgeschiedenis (zie hieronder ‘Factoren die uw risico op een bloedstolsel verhogen’).

	Risico op een bloedstolsel in een jaar
Vrouwen die **geen** gecombineerde hormoonpil/-pleister/-ring gebruiken en niet zwanger zijn	Ongeveer 2 op de 10.000 vrouwen
Vrouwen die een gecombineerde hormonale anticonceptiepil gebruiken die een lage dosis ethinylestradiol (< 50 µg ethinylestradiol) in combinatie met **levonorgestrel, norethisteron of norgestimaat** bevatten.	Ongeveer 5-7 op de 10.000 vrouwen
Vrouwen die Drovelis gebruiken	Nog niet bekend

Factoren die uw risico op een bloedstolsel in een ader verhogen
Het risico op een bloedstolsel met Drovelis is klein maar sommige aandoeningen verhogen dat risico. Uw risico is hoger:
- als u veel te zwaar bent (body mass index of BMI meer dan 30 kg/m^2).
- als één van uw naaste familieleden op jonge leeftijd (bijvoorbeeld jonger dan 50 jaar) een bloedstolsel in een been, long of ander orgaan heeft gehad. In dat geval zou u een erfelijke aandoening van de bloedstolling kunnen hebben.
- als u geopereerd moet worden, of als u langere tijd niet kunt lopen/bedrust moet houden vanwege letsel of ziekte, of als uw been in het gips zit. Het kan zijn dat het gebruik van Drovelis een paar weken voor de operatie of terwijl u bedrust houdt/langere tijd niet kunt lopen, moet worden gestopt. Als u met Drovelis moet stoppen, vraag uw arts dan wanneer u weer kan beginnen.
- als u ouder wordt (vooral ouder dan 35 jaar).
- als u in de afgelopen paar weken bevallen bent.

Het risico op een bloedstolsel neemt toe naarmate u meer aandoeningen heeft.
Vliegen (> 4 uur) kan tijdelijk uw risico op een bloedstolsel verhogen, vooral als u één van de andere genoemde risicofactoren heeft.
Als één van deze situaties op u van toepassing is, is het belangrijk om dat aan uw arts te vertellen, zelfs als u het niet zeker weet. Uw arts kan besluiten dat u moet stoppen met het gebruik van Drovelis. Als één van de bovenstaande situaties verandert terwijl u Drovelis gebruikt, bijvoorbeeld als één van uw naaste familieleden trombose krijgt zonder een bekende oorzaak of als u veel in gewicht aankomt, vertel dat dan aan uw arts.

BLOEDSTOLSELS IN EEN SLAGADER

Wat kan er gebeuren als een bloedstolsel wordt gevormd in een slagader?
Net als een bloedstolsel in een ader kan een bloedstolsel in een slagader ernstige problemen veroorzaken. Het kan bijvoorbeeld een hartaanval of een beroerte veroorzaken.

Factoren die het risico op een bloedstolsel in een slagader verhogen
Het is belangrijk om op te merken dat het risico op een hartaanval of beroerte door gebruik van Drovelis zeer klein is maar kan toenemen:
- met toenemende leeftijd (boven ongeveer 35 jaar);
- **als u rookt.** Als u een gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel zoals Drovelis gebruikt, wordt u geadviseerd om te stoppen met roken. Als u niet kunt stoppen met roken en ouder bent dan 35 jaar, kan uw arts u adviseren om een ander type anticonceptiemiddel te gebruiken;
- als u overgewicht heeft;
- als u een hoge bloeddruk heeft;
- als één van uw naaste familieleden op jonge leeftijd (jonger dan 50 jaar) een hartaanval of beroerte heeft gehad. In dat geval zou u ook een verhoogd risico op een hartaanval of beroerte kunnen hebben;
- als u of één van uw naaste familieleden een verhoogd vetgehalte in het bloed heeft (cholesterol of triglyceriden);
- als u last heeft van migraineaanvallen, vooral migraine met aura;
- als u hartproblemen heeft (hartklepaandoening, of een hartritmestoornis die atriumfibrilleren wordt genoemd);
- als u suikerziekte (diabetes) heeft.

Als één of meer van deze situaties op u van toepassing is of als één ervan bijzonder ernstig is, kan het risico op een bloedstolsel zelfs nog verder toegenomen zijn.

Als één van de bovenstaande situaties verandert terwijl u Drovelis gebruikt, bijvoorbeeld als u begint met roken, één van uw naaste familieleden een trombose krijgt zonder een bekende oorzaak of als u veel in gewicht aankomt, vertel dat dan aan uw arts.

Kanker
Bij vrouwen die combinatiepillen gebruiken wordt iets vaker borstkanker vastgesteld, maar het is niet bekend of dit wordt veroorzaakt door het gebruik van combinatiepillen. Het kan bijvoorbeeld ook zijn dat er bij vrouwen die een combinatiepil gebruiken vaker een tumor wordt ontdekt omdat zij vaker door een arts worden onderzocht. Na stoppen van de combinatiepil neemt het verhoogde risico geleidelijk af. Het is belangrijk om zelf regelmatig uw borsten te onderzoeken. Neem contact op met uw arts als u een knobbeltje voelt. Ook als één van uw naaste familieleden borstkanker heeft of ooit heeft gehad, moet u dit aan uw arts vertellen (zie rubriek 2 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

In zeldzame gevallen is bij pilgebruiksters melding gemaakt van goedaardige levertumoren en in nog zeldzamere gevallen van kwaadaardige levertumoren. Neem contact op met uw arts als u ongewone en hevige buikpijn heeft.

Baarmoederhalskanker wordt veroorzaakt door een infectie met het humaan papillomavirus (HPV). Er is vastgesteld dat baarmoederhalskanker vaker optreedt bij vrouwen die de pil meer dan 5 jaar gebruiken. Het is niet bekend of deze bevinding te wijten is aan het pilgebruik of aan andere factoren, zoals een verschil in seksueel gedrag.

Psychische stoornissen
Sommige vrouwen die hormonale anticonceptiemiddelen waaronder Drovelis gebruiken, hebben melding gemaakt van depressie of neerslachtigheid. Depressie kan ernstig zijn en kan soms leiden tot zelfmoordgedachten. Als u stemmingswisselingen en symptomen van depressie ervaart, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts voor verder medisch advies.

Bloeding tussen menstruaties
Uw menstruatie zal normaal gesproken beginnen terwijl u de witte placebotabletten uit de Drovelis-verpakking inneemt. Tijdens de eerste paar maanden dat u Drovelis neemt, kunt u onverwachte bloedingen (bloeding buiten de placebodagen) krijgen. Deze bloeding is meestal mild en vereist normaal gezien geen hygiënische bescherming. Als deze bloeding optreedt gedurende meer dan een paar maanden, of als het begint na een paar maanden, moet uw arts onderzoeken wat er aan de hand is.

Wat moet u doen als er geen bloeding optreedt tijdens de placebodagen
Als u alle roze werkzame tabletten op de juiste wijze heeft ingenomen, niet heeft overgegeven en geen ernstige diarree heeft gehad en geen andere geneesmiddelen heeft gebruikt, is het hoogst onwaarschijnlijk dat u zwanger bent. Blijf Drovelis innemen zoals gewoonlijk.
Als u niet alle tabletten correct heeft ingenomen, of als de verwachte bloeding twee keer achter elkaar uitblijft, bent u mogelijk zwanger. Neem onmiddellijk contact op met uw arts. Begin alleen met de volgende strip als u zeker bent dat u niet zwanger bent. Zie ook rubriek 3 'Als u moet overgeven of ernstige diarree heeft' of rubriek 2 'Neemt u nog andere geneesmiddelen in?'.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Drovelis is alleen geïndiceerd na de menarche (de eerste menstruatie).

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?
Neemt u naast Drovelis nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel ook aan iedere andere arts of tandarts die u een ander geneesmiddel voorschrijft (of aan de apotheker die het geneesmiddel verstrekt) dat u Drovelis gebruikt. Ze kunnen u vertellen of u extra voorbehoedsmiddelen moet gebruiken (bijvoorbeeld het gebruik van condooms) en zo ja, hoelang. Ze kunnen u ook vertellen of het gebruik van een ander geneesmiddel dat u nodig heeft moet worden gewijzigd.
Er zijn geneesmiddelen die de bloedspiegels van Drovelis kunnen beïnvloeden en Drovelis minder werkzaam maken in het beschermen tegen zwangerschap of onverwacht bloedverlies kunnen

veroorzaken. Dit zijn onder andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van:
- epilepsie (bijv. barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, primidon, felbamaat, oxcarbazepine, topiramaat);
- tuberculose (bijv. rifampicine);
- infecties met het hiv- of hepatitis C-virus (HCV) (bijv. zogenaamde proteaseremmers en non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers zoals ritonavir, nevirapine, efavirenz);
- schimmelinfecties (bijv. griseofulvine);
- hoge bloeddruk in de bloedvaten in de longen (bijv. bosentan).

Ook het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kan ervoor zorgen dat Drovelis niet meer goed werkt. Raadpleeg eerst uw arts als u tijdens het gebruik van Drovelis kruidenpreparaten wilt gebruiken die sint-janskruid bevatten.

Als u deze geneesmiddelen of kruidenpreparaten gebruikt die Drovelis mogelijk minder effectief maken, moet u ook een barrièrevoorbehoedsmiddel gebruiken. De barrièremethode moet gebruikt worden tijdens de gehele duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en gedurende 28 dagen na beëindiging daarvan. Als de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling voorbij het einde van de roze werkzame tabletten in de huidige verpakking loopt, moeten de witte placebotabletten worden weggegooid en moet de volgende verpakking Drovelis meteen worden begonnen.

Als langetermijnbehandeling met de bovengenoemde geneesmiddelen nodig is, moet u niet-hormonale anticonceptiemethodes gebruiken. Vraag advies aan uw arts of apotheker.

Drovelis kan effect hebben op de werking van andere geneesmiddelen, bijvoorbeeld:
- ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt voor het onderdrukken van weefselafstoting na transplantatiechirurgie);
- lamotrigine (geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van epilepsie).

Het therapeutische combinatieregime voor hepatitis C-virus (HCV) bestaande uit ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine alsook het regime glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir kan leiden tot verhoogde resultaten van bloedonderzoek naar de leverfunctie (verhoogde ALAT-leverenzym) bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken die ethinylestradiol bevatten. Drovelis bevat estetrol in plaats van ethinylestradiol. Het is niet bekend of een verhoging van het leverenzym ALAT kan optreden bij gebruik van Drovelis met deze therapeutische combinatieregimes voor HCV. Uw arts zal u advies geven.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u een geneesmiddel inneemt.

Laboratoriumonderzoeken
Als er bij u bloed- of urineonderzoek verricht moet worden, vertel uw arts dan dat u Drovelis gebruikt, omdat dit de uitslag van sommige testen kan beïnvloeden.

Waarop moet u letten met eten en drinken?
Dit geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen, zo nodig met een kleine hoeveelheid water.

Zwangerschap en borstvoeding
Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt door vrouwen die zwanger zijn of die denken zwanger te zijn.
Als u zwanger wordt tijdens het gebruik van Drovelis, moet u onmiddellijk stoppen met het innemen ervan en contact opnemen met uw arts.

Als u zwanger wilt worden, kunt u op elk gewenst moment stoppen met het innemen van Drovelis (zie rubriek 3 ‘Als u stopt met het innemen van dit middel’).

Het gebruik van dit geneesmiddel wordt afgeraden tijdens de borstvoeding. Vraag uw arts om advies als u de pil wilt gebruiken tijdens de borstvoedingsperiode.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Drovelis heeft geen of een verwaarloosbare invloed op uw rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen.

Drovelis bevat lactose en natrium
Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.
De roze werkzame tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Wanneer en hoe moet u de tabletten innemen?
De blisterverpakking bevat 28 filmomhulde tabletten: 24 roze werkzame tabletten met de werkzame stoffen (nummer 1-24) en 4 witte placebotabletten zonder werkzame stoffen (nummer 25-28).
Elke keer als u een nieuwe blisterverpakking van Drovelis opstart, neem dan de roze werkzame tablet met nummer 1 (zie 'Start'). Kies de sticker die begint met uw startdag uit de 7 weekdagstickers. Als u bijvoorbeeld op een woensdag start, gebruik dan de dagsticker die begint met 'woe'. Plak deze in het kader op de voorkant van de blisterverpakkingskaart op het "⇨"-symbool. Elke dag zal op één lijn liggen met een rij pillen. Zo kunt u controleren of u uw dagelijkse tablet heeft ingenomen.

Neem elke dag één tablet op ongeveer hetzelfde tijdstip, zo nodig met wat water.

Volg daarbij de richting van de pijlen op de blisterverpakking. Gebruik dus eerst de roze werkzame tabletten en dan de witte placebotabletten.

Uw menstruatie (zogenaamde onttrekkingsbloeding) begint tijdens de 4 dagen dat u de witte placebotabletten neemt. Meestal start het 2 tot 4 dagen na de inname van de laatste roze werkzame tablet en het kan voorkomen dat deze nog niet gestopt is voordat de volgende blisterverpakking wordt gestart.
Ga na de laatste witte placebotablet onmiddellijk verder met de volgende blisterverpakking, ook als uw menstruatie nog niet voorbij is. Dit betekent dat u altijd op dezelfde dag van de week met een nieuwe blisterverpakking begint en dus ook dat uw menstruatie elke maand op ongeveer dezelfde dagen valt.

Bij sommige gebruiksters blijft de menstruatie tijdens sommige maanden uit tijdens het innemen van de witte placebotabletten. Als u Drovelis elke dag volgens de aanwijzingen heeft ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat u zwanger bent.

<u>Met uw eerste verpakking van Drovelis beginnen</u>

<u>Als u in de voorgaande maand geen hormonaal voorbehoedsmiddel heeft gebruikt</u>
Begin met het innemen van Drovelis op dag 1 van uw cyclus (d.w.z. de eerste dag van uw menstruatiebloeding). Als u begint met Drovelis op de eerste dag van uw menstruatie bent u onmiddellijk beschermd tegen zwangerschap.
U kunt ook op dag 2-5 van de cyclus beginnen, maar dan moet u extra beschermende maatregelen (bijvoorbeeld een condoom) gedurende de eerste 7 dagen van inname van de tabletten gebruiken.

<u>Als u overschakelt van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptiemiddel of gecombineerde hormonale vaginale ring of pleister</u>

Bij voorkeur kunt u met Drovelis beginnen op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die de werkzame stoffen bevat) van uw vorige pil, of ten laatste op de dag nadat de tabletvrije dagen van uw vorige pil zijn beëindigd (of na de laatste niet-werkzame tablet van uw vorige pil). Als u een gecombineerde hormonale vaginale ring of pleister gebruikt, volg dan het advies van uw arts.

Overschakeling van een methode met alleen progestageen (pil met alleen progestageen, injectie, implantaat of een progestageenafgevend intra-uterien systeem [IUS, spiraaltje])
U mag op elke willekeurige dag overschakelen van de pil met alleen progestageen (van een implantaat of een intra-uterien systeem op de dag van het verwijderen hiervan, van een prikpil op de dag dat de volgende injectie zou toegediend worden) maar er moet in al deze gevallen een aanvullende barrièremethode (zoals een condoom) gebruikt worden gedurende de eerste 7 opeenvolgende dagen van inname van de tablet.

Na een miskraam of een kunstmatige abortus
Volg het advies van uw arts op.

Na een bevalling
Als u bent bevallen, kunt u 21 tot 28 dagen later met Drovelis beginnen. Begint u later dan dag 28, dan moet u gedurende de eerste 7 dagen dat u Drovelis inneemt een aanvullend barrièrevoorbehoedsmiddel gebruiken (bijvoorbeeld een condoom). Als u na de bevalling geslachtsgemeenschap heeft gehad voordat u met Drovelis bent begonnen, moet u eerst zeker weten dat u niet zwanger bent of wachten tot de volgende menstruatie.

Als u na een bevalling met Drovelis wilt beginnen, maar ook borstvoeding geeft
Lees de rubriek “Borstvoeding”.

Raadpleeg uw arts of apotheker als u niet zeker weet wanneer u kunt beginnen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke effecten als gevolg van het innemen van te veel tabletten Drovelis in één keer.
Als u verschillende tabletten tegelijk heeft ingenomen, kunt u misselijk worden, overgeven of last krijgen van vaginaal bloedverlies. Zelfs meisjes die nog geen menstruatie hebben maar per ongeluk dit geneesmiddel innemen kunnen dergelijke bloedingen ervaren.
Als u te veel Drovelistabletten heeft ingenomen, of u ontdekt dat een kind Drovelis heeft ingenomen, raadpleeg uw arts of apotheker dan voor advies.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
De laatste 4 witte tabletten van de strip zijn de placebotabletten. Als u vergeet een van deze tabletten te nemen, heeft dit geen effect op de betrouwbaarheid van Drovelis. Gooi de vergeten witte placebotablet weg.

Als u een **roze, werkzame tablet** vergeet (tabletten 1-24 van uw blisterverpakking-strip), moet u het volgende doen:
- Als u **minder dan 24 uur** te laat bent met het innemen van een roze werkzame tablet, dan is de bescherming tegen zwangerschap niet verminderd. Neem de tablet zo snel mogelijk in en neem vervolgens de volgende tabletten weer op het gebruikelijke tijdstip.

- Als u **meer dan 24 uur** te laat bent met het innemen van een roze werkzame tablet, dan is de bescherming tegen zwangerschap mogelijk verminderd. Hoe meer tabletten u bent vergeten in te nemen, des te groter is de kans op een zwangerschap.

Het risico op onvolledige bescherming tegen zwangerschap is het grootst als u een roze werkzame tablet aan het begin of aan het einde van de strip vergeet. Volg daarom de onderstaande regels (zie ook het schema):

Meer dan één tablet vergeten in deze strip

Neem contact op met uw arts.

Een roze werkzame tablet vergeten tussen dag 1-7
Neem de vergeten tablet zo snel mogelijk in, zelfs als dat betekent dat u twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Neem de tabletten verder op het gebruikelijke tijdstip in en neem extra voorzorgsmaatregelen, bijvoorbeeld een condoom, gedurende de volgende 7 dagen terwijl u de tabletten correct inneemt. Als u geslachtsgemeenschap heeft gehad in de week voordat u de tablet vergat, moet u beseffen dat er een risico op een zwangerschap is. Neem in dat geval contact op met uw arts.

Een roze werkzame tablet vergeten tussen dag 8-17
Neem de vergeten tablet zo snel mogelijk in, zelfs als dat betekent dat u twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Ga verder met de tabletten op het gebruikelijke tijdstip. De bescherming tegen zwangerschap is niet verminderd, en u hoeft geen aanvullende voorzorgsmaatregelen te nemen.

Een roze werkzame tablet vergeten tussen dag 18-24
U kunt kiezen tussen twee mogelijkheden:

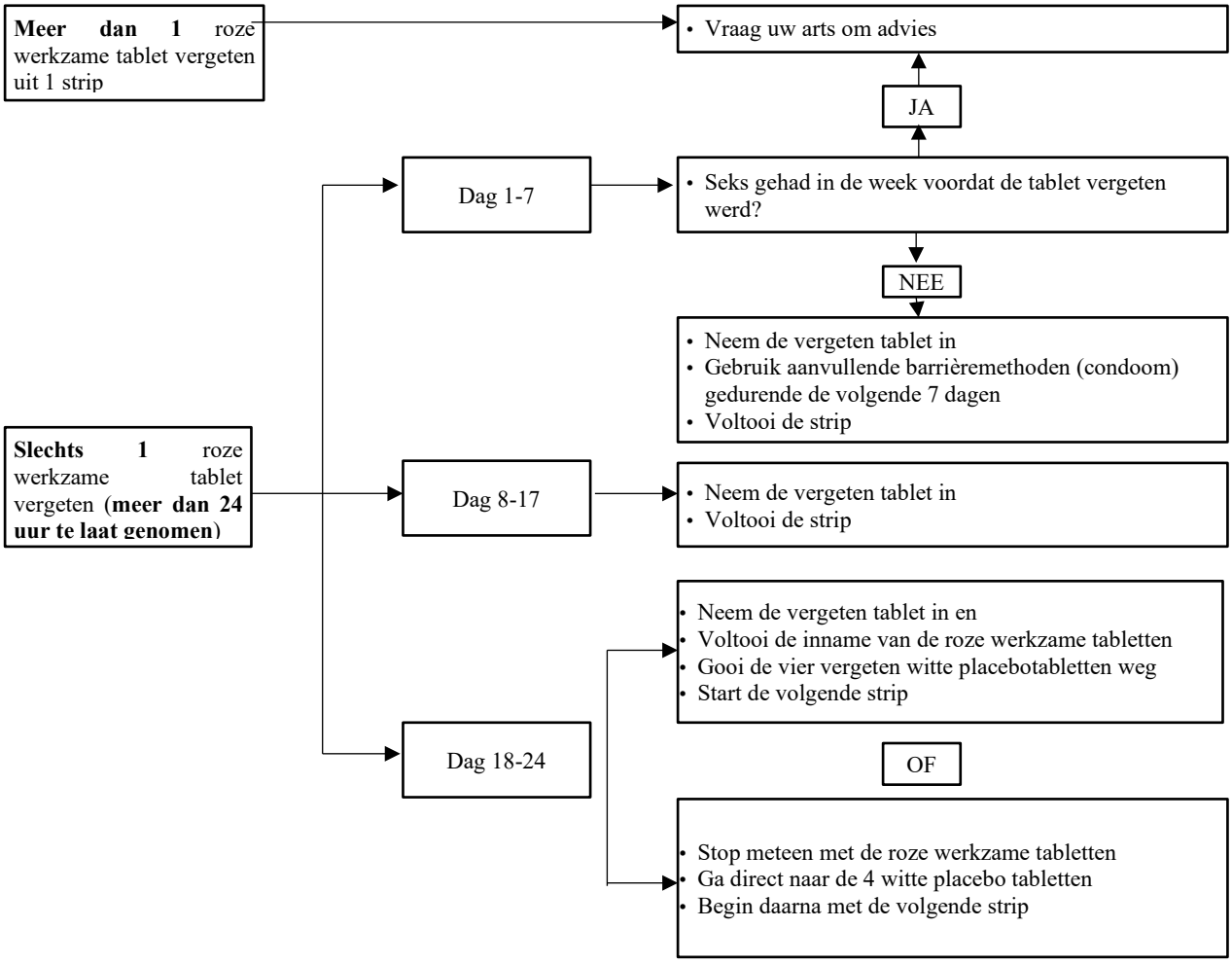
1. Neem de vergeten tablet zo snel mogelijk in, zelfs als dat betekent dat u twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Ga verder met de tabletten op het gebruikelijke tijdstip. In plaats van dat u de witte placebotabletten van deze strip inneemt, gooit u deze weg, en start u de volgende strip (de startdag zal anders zijn).
   Waarschijnlijk krijgt u uw menstruatie aan het einde van de tweede strip - terwijl u de witte placebotabletten aan het nemen bent -, maar u krijgt misschien zeer milde of menstruatie-achtige bloedingen tijdens de tweede strip.

2. U kunt ook de roze werkzame tabletten stoppen en direct de 4 witte placebotabletten nemen. Voordat u de witte placebotabletten neemt, noteert u de dag waarop u uw tablet vergeten bent. De placebo periode mag niet langer duren dan 4 dagen. Als u wilt beginnen met een nieuwe strip op de dag dat u altijd begint, neem dan de witte placebo tabletten gedurende minder dan 4 dagen.

Als u één van deze twee aanbevelingen opvolgt, blijft u beschermd tegen zwangerschap.

Als u één van de tabletten in een strip vergeten bent, en u hebt geen bloedingen tijdens de placebodagen, kan dit betekenen dat u zwanger bent. Raadpleeg uw arts voordat u begint met de volgende strip.

Schema als u meer dan 24 uur te laat bent met het innemen van roze werkzame tabletten



Meer dan één tablet vergeten in deze strip
Volg het advies van uw arts op.

Als u moet overgeven of ernstige diarree heeft
Als u binnen 3 tot 4 uur na inname van een roze werkzame tablet overgeeft, of als u ernstige diarree heeft, is er een kans dat de werkzame stoffen uit de pil niet volledig in uw lichaam zijn opgenomen. De situatie is bijna hetzelfde als het vergeten van een tablet. Na overgeven of diarree, moet u zo snel mogelijk een andere roze actieve tablet van een reservestrip nemen. Indien mogelijk binnen 24 uur na het gebruikelijke tijdstip waarop u de pil inneemt. Als dit niet mogelijk is, of als er 24 uur of meer voorbij zijn, moet u het advies opvolgen onder 'Bent u vergeten dit middel in te nemen?'.

Als u uw menstruatie wilt uitstellen: wat u moet weten
Ook al wordt dit niet aanbevolen, u kunt uw menstruatie uitstellen door de witte placebotabletten uit de 4de rij niet in te nemen en direct door te gaan met een nieuwe strip van Drovelis en deze te voltooien. U kunt milde of menstruatie-achtige bloedingen krijgen tijdens het gebruik van deze tweede strip. Beëindig deze tweede strip door de 4 witte placebotabletten te nemen. Begin dan met uw volgende strip. U kunt uw arts om advies vragen voordat u besluit uw menstruatie uit te stellen.

Als u de begindag van uw menstruatie wilt veranderen
Als u de tabletten volgens de instructies inneemt, dan begint uw menstruatie tijdens de placebodagen. Als u deze dag moet veranderen, verminder dan het aantal placebodagen (dagen dat u de witte placebotabletten inneemt), maar maak dit aantal nooit hoger (4 is het maximum). Als u bijvoorbeeld op vrijdagen begint met de witte placebotabletten en u wilt dit veranderen naar een dinsdag (3 dagen eerder) dan moet u een nieuwe blisterverpakking 3 dagen eerder dan normaal starten. Het kan zijn dat

u geen bloeding heeft tijdens deze kortere periode dat u de witte placebotablet(ten) gebruikt. Terwijl u de volgende blisterverpakking gebruikt, kunt u wel last krijgen van spotting (bloeddruppels of -vlekjes) of doorbraakbloedingen in de periode dat u de roze werkzame tabletten inneemt.

Als u niet zeker weet wat u moet doen, overleg dan met uw arts of apotheker.

Als u stopt met het innemen van dit middel
U mag op elke willekeurige dag stoppen met het innemen van Drovelis. Als u niet zwanger wilt worden, vraag uw arts dan eerst om advies over andere anticonceptiemethoden.
Als u stopt met het innemen van Drovelis omdat u zwanger wilt worden, kunt u het best wachten totdat u een natuurlijke menstruatie heeft gehad voordat u probeert om zwanger te worden. Op die manier kunt u de verwachte bevallingsdatum gemakkelijker berekenen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als u een bijwerking krijgt, vooral als deze ernstig is of lang aanhoudt, of als er een verandering is van uw gezondheid waarvan u denkt dat dit door Drovelis komt, neem dan contact op met uw arts.

Alle vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken, hebben een hoger risico op bloedstolsels in de aders (veneuze trombo-embolie (VTE)) of bloedstolsels in de slagaderen (arteriële trombo-embolie (ATE)). Zie voor meer informatie over de verschillende risico's van het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva rubriek 2, 'Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?'.

De onderstaande bijwerkingen zijn in verband gebracht met het gebruik van Drovelis:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- stemmingsstoornis en -verstoring, verandering in hoeveel zin u heeft in geslachtsgemeenschap (stoornis m.b.t. het libido);
- hoofdpijn;
- buikpijn, misselijkheid;
- puistjes (acne);
- borstpijn, pijnlijke menstruaties, vaginale bloeding (tijdens of buiten de menstruaties, hevige onregelmatige bloedingen);
- schommelingen in gewicht.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
- schimmelinfectie, vaginale infectie, urineweginfectie;
- veranderingen in eetlust (eetluststoornis);
- depressie, emotionele stoornis, angststoornis, stress, problemen met slapen;
- migraine, duizeligheid, 'slapend' gevoel in lichaamsdeel, slaperigheid;
- opvliegers;
- zwelling van de buik (abdominale zwelling), overgeven, diarree;
- haarverlies, overmatig zweten (hyperhidrose), droge huid, huiduitslag, zwelling van de huid;
- rugpijn;
- gezwollen borsten, knobbeltjes in de borst, abnormale bloeding van geslachtorgaan, pijn tijdens geslachtsgemeenschap, aanwezigheid van een of meerdere cysten in een borst (fibrocystische borstaandoeningen), hevige menstruaties, geen menstruaties, menstruele aandoeningen, premenstrueel syndroom, baarmoedersamentrekkingen, baarmoeder- of vaginale bloeding waaronder spotting, vaginale afscheiding, vulvovaginale stoornis (droogheid, pijn, geurtjes, ongemak);

- vermoeidheid, zwelling van delen van uw lichaam bijv. enkels (oedeem), pijn op de borst, abnormaal gevoel;
- bloedtests met toegenomen leverenzymen, veranderingen in bepaalde vetten in het bloed (lipiden).

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)
- borstontsteking;
- goedaardige massa in de borst;
- overgevoeligheid (allergie);
- vochtophoping, verhoogd kaliumgehalte in het bloed;
- nervositeit;
- vergeetachtigheid;
- droge ogen, wazigheid van het zicht, gezichtsstoornis;
- duizeligheid;
- hoge of lage bloeddruk, ontsteking van een ader met de vorming van een bloedstolsel (tromboflebitis), spatader;
- verstopping (obstipatie), droge mond, problemen met het verteren van eten in uw lichaam (indigestie), zwelling van de lip, winderigheid, darmontsteking, maagzuur dat omhoog komt (gastrische reflux), abnormale samentrekkingen van de darmen;
- allergische huidreacties, goudbruine pigmentvlekken (chloasma) en andere pigmentatiestoornissen, mannelijk haargroeipatroon, overmatige haargroei, huidaandoeningen zoals dermatitis en jeukende dermatitis, roos en vette huid (seborroe) en andere huidaandoeningen;
- spierkrampen en zwelling, pijn en ongemak in de gewrichten;
- pijn aan de urinewegen, abnormale urinegeur;
- zwangerschap die plaatsvindt buiten de baarmoeder (ectopische zwangerschap);
- ovariële cyste, verhoogde spontane melkstroom, bekkenpijn, borstverkleuring, bloedingen tijdens geslachtsgemeenschap, aandoening van het baarmoederslijmvlies (endometriale aandoeningen), tepelaandoeningen, abnormale baarmoederbloedingen;
- malaise en zich in het algemeen ziek voelen, stijging van de lichaamstemperatuur, pijn;
- toename van de bloeddruk, veranderingen in bloedtesten (afwijkende nierfunctietesten, verhoogd kalium in het bloed, verhoogd glucosegehalte in het bloed, verlaagd hemoglobine, verminderde ijzerstapeling in bloed, bloed in de urine);
- schadelijke bloedstolsels in een ader bijvoorbeeld:
  - in een been of voet (d.w.z. DVT)
  - in een long (d.w.z. longembolie)
  - hartaanval
  - beroerte
  - mini-beroerte of tijdelijke beroerte-achtige symptomen, bekend als een transiënte ischemische aanval (TIA)
  - bloedstolsels in de lever, maag/darm, nieren of ogen

  De kans op een bloedstolsel kan toenemen als u aandoeningen heeft die dit risico verhogen (zie rubriek 2 voor meer informatie over de aandoeningen waardoor de kans op bloedstolsels toeneemt en de symptomen van een bloedstolsel).

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
De werkzame stoffen in dit middel zijn drospirenon en estetrol.
Elke roze werkzame tablet bevat 3 mg drospirenon en estetrolmonohydraat, overeenkomend met 14,2 mg estetrol.
Elke witte placebotablet bevat geen werkzame stoffen.

De andere hulpstoffen in dit middel zijn:

Roze werkzame filmomhulde tabletten

Tabletkern
Lactosemonohydraat (zie rubriek 2 ‘Drovelis bevat lactose en natrium’), natriumzetmeelglycolaat (zie rubriek 2 ‘Drovelis bevat lactose en natrium’), maïszetmeel, povidon k30, magnesiumstearaat (E470b).

Tabletomhulsel
Hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), talk (E553b), gehydrogeneerde katoenzaadolie, titaniumdioxide (E171), rood ijzeroxide (E172).

Witte filmomhulde placebotabletten

Tabletkern
Lactosemonohydraat (zie rubriek 2 ‘Drovelis bevat lactose en natrium’), maïszetmeel, magnesiumstearaat (E470b).

Tabletomhulsel
Hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), talk (E553b), gehydrogeneerde katoenzaadolie, titaniumdioxide (E171).

Hoe ziet Drovelis eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
De werkzame filmomhulde tabletten zijn roze, hebben een diameter van 6 mm, zijn rond, biconvex met een druppelvormig logo in reliëf aan één zijde.
De filmomhulde placebotabletten zijn wit tot gebroken wit, hebben een diameter van 6 mm, zijn rond, biconvex met een druppelvormig logo in reliëf aan één zijde.

Drovelis wordt geleverd in blisterverpakkingen van 28 filmomhulde tabletten (24 roze werkzame tabletten en 4 witte placebotabletten) verpakt in een kartonnen doos. Naast de blisterverpakking(en) bevat de Drovelis-doos een etui-bewaarzak en 1, 3, 6, of 13 zelfklevende sticker(s) gemarkeerd met dagen van de week. Het aantal zelfklevende stickers is afhankelijk van het aantal blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) en 364 (13 × 28) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hongarije

Fabrikant
Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Duitsland

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.