

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Drovelis 3 mg/14,2 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena aktivna rožnata filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg drospirenona in 14,2 mg estetrola v obliki estetrol monohidrata.

Bela placebo filmsko obložena tableta ne vsebuje učinkovin.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena aktivna rožnata filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg laktoze monohidrata.

Ena bela placebo filmsko obložena tableta vsebuje 68 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Aktivna filmsko obložena tableta je rožnata, okrogla s premerom 6 mm, na obeh straneh konveksna z logotipom v obliki kapljice, vtisnjenim na eni strani.

Placebo filmsko obložena tableta je bela do umazano bela, okrogla s premerom 6 mm, na obeh straneh konveksna z logotipom v obliki kapljice, vtisnjenim na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

peroralna kontracepcija

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Drovelis je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja za vsako posamezno žensko, predvsem za vensko tromboembolijo (VTE – venous thromboembolism), in kakšno je tveganje za VTE z zdravilom Drovelis v primerjavi s tveganjem pri drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC - combined hormonal contraceptives) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kako začeti z jemanjem zdravila Drovelis

- Če ženska pred tem ni uporabljala hormonskega kontraceptiva (v preteklem mesecu)
Z jemanjem tablet mora ženska začeti na prvi dan svojega naravnega ciklusa (t.j. na prvi dan menstruacije) in v tem primeru ji ni treba uporabljati dodatnih kontracepcijskih sredstev.
Če prvo tableto vzamete od 2. do 5. dneva menstruacije, bo to zdravilo učinkovito šele po prvih 7 zaporednih dneh jemanja aktivne rožnate tablete. Zato je treba v teh prvih 7 dneh dodatno uporabiti

zanesljivo pregradno kontracepcijsko metodo, kot je kondom. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Drovelis je treba presoditi o možnosti nosečnosti.

- *Prehod z drugega CHC (kombinirane peroralne kontracepcijske tablete (COC – combined oral contraceptive), vaginalnega obročka ali transdermalnega obliža)*

Najbolje je, da ženska začne z jemanjem zdravila Drovelis dan potem, ko je vzela zadnjo tableto z učinkovinami prejšnjih COC, vendar najpozneje na dan po običajnem premoru brez jemanja tablet oziroma po jemanju placebo tablet od prejšnjih COC.

Če je uporabljala vaginalni obroček ali transdermalni obliž, je najbolje, da z jemanjem zdravila Drovelis začne še isti dan, ko odstrani obroček ali obliž, vendar najpozneje na dan, ko bi morala začeti uporabljati naslednji obroček ali obliž.

- *Prehod z jemanja izključno progestogenske metode (tablete, ki vsebujejo samo progestagen, injekcije, vsadek) ali intrauterinega dostavnega sistema (IUS), ki sprošča progestagen*

Ženska lahko preide s tablet, ki vsebujejo samo progestagen, na zdravilo Drovelis kateri koli dan (z vsadka ali IUS na dan njegove odstranitve, z injekcij tedaj, ko je čas za naslednjo), vendar ji je treba v vseh teh primerih svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo.

- *Po splavu v prvem trimesečju*

Z jemanjem zdravila lahko ženska začne takoj in v tem primeru niso potrebna dodatna kontracepcijska sredstva.

- *Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti*

Ženski je treba svetovati, naj začne z jemanjem zdravila Drovelis med 21. in 28. dnem po porodu oz. po splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če začne zdravilo Drovelis jemati pozneje, ji je treba svetovati, naj prvih sedem dni jemanja tablet dodatno uporablja še pregradno kontracepcijsko metodo. Če je ženska pred tem že imela spolni odnos, je treba pred dejanskim začetkom jemanja CHC izključiti nosečnost ali z jemanjem počakati na prvo mesečno krvavitev.

Glede uporabe pri doječih ženskah glejte poglavje 4.6.

Izpuščeni ali zakasneli odmerki

Bele placebo tablete iz zadnje vrste pretisnega omota ni potrebno upoštevati. Vendar pa jih je potrebno zavreči, da ne bi nenamerno podaljšale obdobja jemanja tablet s placebom.

Naslednji nasveti veljajo samo v primeru, če ženska **pozabi vzeti aktivne rožnate tablete**:

Če ženska vzame katero koli rožnato tableto z učinkovino **manj kot 24 ur** prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo ne zmanjša. Ženska naj vzame tableto, takoj ko se spomni, in naj nadaljuje z jemanjem preostalih tablet ob običajnem času.

Če ženska vzame katero koli rožnato tableto z učinkovino **več kot 24 ur** prepozno, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo lahko zmanjša. V primeru, da je ženska pozabila vzeti tablete, je treba upoštevati naslednji osnovni pravili:

1. priporočljivo trajanje jemanja tablet brez hormona je 4 dni, jemanja tablet se ne sme prekiniti za več kot 4 dni,
2. za zadostno zavrtje hipotalamično-hipofizno-ovarijske osi je potrebno neprekinjeno 7-dnevno jemanje tablet.

Glede na to je mogoče v vsakodnevni praksi svetovati naslednje:

1. do 7. dan

Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Poleg tega naj v naslednjih sedmih dneh, dokler ne dokonča 7 neprekinjenih dni jemanja aktivnih rožnatih tablet, uporablja tudi dodatno pregradno kontracepcijsko metodo, npr. kondom. Če je v zadnjih sedmih dneh imela spolni odnos, je treba upoštevati možnost, da je zanosila. Več tablet ko je pozabila vzeti in bližje ko so obdobju jemanja tablet s placebom, večje je tveganje za zanositev.

8. do 17. dan

Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času. Če je ženska tablete v zadnjih sedmih dneh pred prvo izpuščeno tableto jemala pravilno, ne potrebuje dodatne kontracepcijske metode. Če je pozabila vzeti več kot eno tableto, ji je treba svetovati, da v naslednjih sedmih dneh, dokler ne dokonča 7 neprekinjenih dni jemanja aktivnih rožnatih tablet, uporablja dodatno kontracepcijsko metodo.

18. do 24. dan

Tveganje, da se bo zanesljivost zaščite pred nosečnostjo zmanjšala, je veliko, ker se približuje obdobje jemanja tablet s placebom. S prilagoditvijo jemanja tablet je mogoče preprečiti zmanjšanje kontracepcijske zaščite. Ob upoštevanju ene od obeh spodaj navedenih možnosti dodatna kontracepcijska metoda ni potrebna, če je ženska vse tablete v zadnjih sedmih dneh pred prvo izpuščeno tableto vzela pravilno. V nasprotnem primeru mora upoštevati prvo od teh dveh možnosti in v naslednjih sedmih dneh, dokler ne dokonča 7 neprekinjenih dni jemanja aktivnih rožnatih tablet, uporabljati še dodatno kontracepcijsko metodo.

1. Ženska mora vzeti zadnjo izpuščeno tableto, takoj ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času, dokler ne porabi vseh aktivnih rožnatih tablet. Štiri bele tablete s placebom iz zadnje vrste mora zavreči in takoj nadaljevati z jemanjem tablet iz novega pretisnega omota. Malo verjetno je, da bi prišlo do odtegnitvene krvavitve preden porabi aktivne rožnate tablete iz drugega pretisnega omota, lahko pa se v dneh jemanja aktivnih rožnatih tablet pojavijo krvavi madeži ali vmesna krvavitev.
2. Ženski se lahko tudi svetuje, da preneha z jemanjem aktivnih rožnatih tablet iz načetega pretisnega omota. V tem primeru mora do štiri dni jemati tablete s placebom iz zadnje vrste, vključno z dnevi, ko je pozabila vzeti tablete, potem naj nadaljuje z jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota.

Če ženska pozabi vzeti tablete in potem v obdobju jemanja tablet s placebom ne dobi odtegnitvene krvavitve, je treba upoštevati možnost, da je zanosila.

Nasvet v primeru prebavnih težav

V primeru hudih prebavnih težav (npr. bruhanja ali driske) absorpcija učinkovin morda ne bo popolna in bo morala ženska uporabljati dodatne kontracepcijske metode. Če ženska bruha v času 3 do 4 ur po zaužitju aktivne rožnate tablete, mora čim prej vzeti novo (nadomestno) tableto. Če je mogoče, mora novo aktivno rožnato tableto vzeti v 24 urah po običajnem času za zaužitje tablete. Če preteče več kot 24 ur, pridejo v poštev nasveti v poglavju 4.2 "Izpuščeni ali zakasneli odmerki". Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega režima jemanja tablet, naj vzame dodatno aktivno rožnato tableto (oziroma tablete) iz drugega pretisnega omota.

Kako odložiti odtegnitveno krvavitev

Če želi ženska odložiti menstruacijo, naj nadaljuje z jemanjem tablet iz drugega pretisnega omota zdravila ne da bi jemala bele placebo tablete iz trenutnega pretisnega omota. To podaljšanje lahko traja tako dolgo, kot ženska želi, vse do konca jemanja aktivnih rožnatih tablet iz drugega pretisnega omota.

V času podaljšanja ima lahko ženska vmesne krvavitve ali krvave madeže. Ženska nato po fazi placebo tablet nadaljuje redni vnos zdravila Drovelis.

Če želi ženska prestaviti menstruacijo na drug dan v tednu, kot je bila navajena pri obstoječem režimu jemanja tablet, ji lahko svetujete, naj po želji skrajša prihajajočo fazo jemanja placebo tablet. Krajši ko je ta čas, večje je tudi tveganje, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve in bo lahko imela vmesne krvavitve in krvave madeže med jemanjem tablet iz naslednjega pretisnega omota (enako kot pri odložitvi menstruacije).

Posebne populacije

Starejše ženske

Zdravilo Drovelis ni indicirano za uporabo po menopavzi.

Okvara ledvic

Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov je zdravilo kontraindicirano pri ženskah s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3).

Uporaba zdravila ni priporočljiva pri ženskah z zmerno okvaro ledvic.

Prilagajanje odmerka zdravila Drovelis ni potrebno pri bolnicah z blago okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Študija za oceno učinka bolezni jeter na farmakokinetiko estetrola je predstavljena v poglavju 5.2. Rezultati študije kažejo, da bi lahko bilo povečanje izpostavljenosti estetrolu v plazmi pri osebah s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter klinično pomembno.

Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov je zdravilo kontraindicirano pri ženskah s hudo boleznijo jeter, dokler se vrednosti delovanja jeter ne normalizirajo (glejte poglavje 4.3).

Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov prilagajanje odmerka zdravila Drovelis pri bolnicah z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost zdravila Drovelis je bila ugotovljena pri mladostnicah mlajših od 18 let po prvi menstruaciji. Pričakuje se, da bo kontracepcijska učinkovitost pri mladostnicah po prvi menstruaciji enaka kot pri uporabnicah, starih 18 let in več. Trenutno razpoložljivi podatki o varnosti in učinkovitosti so opisani v razdelkih 4.8, 5.1 in 5.2. Zdravilo Drovelis ni namenjeno uporabi pri mladostnicah pred prvo menstruacijo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Ženska naj 28 zaporednih dni jemlje po eno tableto na dan. Tablete je treba vzeti vsak dan ob približno istem času, po potrebi z nekaj tekočine, v zaporedju, označenem na pretisnem omotu. Vsak pretisni omot se začne s 24 rožnatimi tabletami z učinkovino, nato sledijo 4 bele placebo tablete. Tablete iz novega pretisnega omota je treba začeti jemati na dan, ki sledi dnevu, ko je ženska vzela zadnjo tableto iz prejšnjega pretisnega omota.

Priložene so nalepke, označene s 7 dnevi v tednu, ustrezna nalepka pa mora biti nalepljena na pretisni omot tablete kot kazalo, kdaj je bila vzeta prva tableta.

Odtegnitvena krvavitev se običajno pojavi na 2. do 3. dan po začetku jemanja belih placebo tablet in morda še ne bo končana, ko bo ženska že začela jemati tablete iz naslednjega pretisnega omota. Glejte tudi "Nadzor ciklusa" v poglavju 4.4.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Ker še ni na voljo epidemioloških podatkov o CHC, ki vsebujejo estetrol, se razume, da kontraindikacije za uporabo CHC, ki vsebujejo etinilestradiol, veljajo tudi za uporabo zdravila Drovelis. CHC se ne sme uporabljati pri naslednjih stanjih. Če se katera od naštetih bolezni ali motenj prvič pojavi prav med jemanjem zdravila Drovelis, mora ženska nemudoma prenehati z uporabo tega zdravila:

- Prisotna venska trombembolija (VTE) ali tveganje zanjo
 - Venska trombembolija - obstoječa VTE (zdravljena z antikoagulanti) ali VTE v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT - deep venous thrombosis] ali pljučna embolija [PE - pulmonary embolism]).
 - Znana dedna ali pridobljena nagnjenost k venski trombemboliji, kot so rezistenca na aktivirani protein C (APC; vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S.
 - Večji kirurški poseg z dolgotrajno imobilizacijo (glejte poglavje 4.4).
 - Veliko tveganje za vensko trombembolijo zaradi prisotnosti večih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4).
- Prisotna arterijska trombembolija (ATE) ali tveganje zanjo
 - Arterijska trombembolija - obstoječa arterijska trombembolija, arterijska trombembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodromalna stanja (npr. angina pectoris).
 - Cerebrovaskularna bolezen - obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodromalna stanja (npr. tranzitorna ishemična ataka, TIA).
 - Znana dedna ali pridobljena nagnjenost k arterijski trombemboliji, kot so hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (protitelesa proti kardiolipinu, lupusni antikoagulant).
 - Migrena s fokalnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi.
 - Veliko tveganje za arterijsko trombembolijo zaradi večih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali prisotnosti enega resnega dejavnika tveganja, kot je:
 - sladkorna bolezen s simptomi na ožilju,
 - huda hipertenzija,
 - huda dislipoproteinemija.
- Obstoječa huda bolezen jeter ali huda bolezen jeter v anamnezi, pri kateri se izvidi delovanja jeter niso povrnili na normalne vrednosti.
- Huda ledvična okvara ali akutna odpoved ledvic
- Jetrni tumorji ali jetrni tumorji v anamnezi (benigni ali maligni).
- Znane maligne bolezni ali sum nanje, zaradi vpliva steroidnih spolnih hormonov (npr. genitalnih organov ali dojk).
- Nediagnosticirana vaginalna krvavitve.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba z žensko pogovoriti o ustreznosti zdravila Drovelis, preden se ga odloči začeti uporabljati.

Ženski je treba svetovati, da naj se v primeru poslabšanja ali prvega pojava katerega od navedenih stanj ali dejavnikov tveganja posvetuje z zdravnikom, ki bo presodil, ali je treba z uporabo zdravila Drovelis prekiniti. Vsi navedeni podatki temeljijo na epidemioloških podatkih, zbranih pri uporabi CHC, ki vsebujejo etinilestradiol. Vsebuje estetrol. Ker še ni na voljo epidemioloških podatkov za CHC, ki vsebujejo estetrol, veljajo zadevna opozorila tudi za uporabo zdravila Drovelis.

V primeru suma ali ugotovljene VTE oziroma ATE je treba prekiniti uporabo CHC. Ob začetku antikoagulacijskega zdravljenja je treba zaradi teratogenih učinkov antikoagulacijskih zdravil (kumarinov) uvesti alternativno kontracepcijsko metodo.

Žilne bolezni

Tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)

Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za vensko tromboembolijo (VTE) večje kot pri neuporabi. **Zdravila z nizko vsebnostjo etinilestradiola (<50 mikrogramov etinilestradiola) v kombinaciji z učinkovino levonorgestrel, norgestimat ali noretisteron, so povezana z manjšim tveganjem za VTE. Zaenkrat še ni znano, kako se tveganje pri zdravljenju Drovelis primerja s temi zdravili z manjšim tveganjem. Odločitev za uporabo katerega koli zdravila razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano s CHC, kako na to tveganje vplivajo prisotni dejavniki tveganja in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe.**

Obstajajo nekateri dokazi, da se tveganje poveča, če se začne CHC ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.

Pri približno 2 od 10 000 žensk, ki ne uporabljajo CHC in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).

Epidemiološke študije pri ženskah, ki jemljejo nizkoodmerne kombinirane peroralne kontraceptive (<50 mikrogramov etinilestradiola), so pokazale, da se VTE v enem letu pojavi pri 6 do 12 od 10 000 žensk.

Ocenjuje¹ se, da se bo v enem letu pojavila VTE pri 9 do 12 od 10 000 žensk, ki uporabljajo CHC, ki vsebujejo etinilestradiol in drospirenon; v primerjavi s 6² ženskami, ki uporabljajo CHC ki vsebujejo levonorgestrel.

Ni še znano, kakšno je tveganje za VTE pri CHC, ki vsebujejo estetrol v kombinaciji z drospirenonom, v primerjavi s tveganjem pri CHC, ki vsebujejo majhen odmerek levonorgestrela.

Število VTE na leto je z nizkoodmernimi CHC manjše, kot je pričakovano število VTE pri ženskah med nosečnostjo in v obdobju po porodu.

VTE se v 1-2 % primerov lahko konča smrtno.

Pri uporabnicah CHC so izredno redko poročali o nastanku tromboze v drugih krvnih žilah, npr. v jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih ali mrežničnih venah in arterijah.

Dejavniki tveganja za VTE

Tveganje za venske tromboembolične zaplete pri uporabnicah CHC se lahko bistveno poveča pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico 1).

Uporaba zdravila Drovelis je kontraindicirana pri ženskah z več dejavniki tveganja, ker pri njih obstaja veliko tveganje za vensko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati njeno skupno tveganje za VTE. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se CHC ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

¹Ocene pogostnosti temeljijo na zbranih podatkih epidemioloških študij, z uporabo relativnih tveganj za različna zdravila v primerjavi s CHC, ki vsebujejo levonorgestrel.

²Srednja vrednost območja od 5-7 na 10 000 žensk-let; temelji na relativnem tveganju za CHC, ki vsebujejo levonorgestrel v primerjavi z neuporabo, ki je približno 2,3 do 3,6.

Preglednica 1: Dejavniki tveganja za VTE

Dejavnik tveganja	Opomba
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. Predvsem pomembno je, da se upošteva to tveganje ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi, vsak kirurški poseg na nogah ali v medenici, nevrološka operacija ali velika poškodba Opozorilo: začasna imobilizacija, tudi zaradi letalskega poleta, ki traja več kot 4 ure, je lahko dejavnik tveganja za VTE, zlasti pri ženskah z drugimi dejavniki tveganja.	V teh primerih se priporoča prekiniti uporabo tablet (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in jih ponovno začeti uporabljati šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečevanje neželene nosečnosti je treba uporabiti druge kontracepcijske metode. Če uporaba zdravila Drovelis ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo CHC napotiti po nasvet k specialistu.
Druga klinična stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.

O možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.

Upoštevati je treba povečano tveganje za tromboembolije med nosečnostjo in predvsem v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije glede nosečnosti in dojenja glejte poglavje 4.6).

Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)

Ženski je treba svetovati, da ob pojavu simptomov, poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje CHC.

Simptomi globoke venske tromboze (DVT) lahko vključujejo:

- oteklost ene noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi;
- bolečino ali občutljivost noge, ki se jo lahko občuti le med stanjem ali hojo;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože noge.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

- nenadni pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja;
- nenadno kašljanje, ki je lahko povezano s hemoptizo;
- ostro bolečino v prsnem košu;
- hudo vrtoglavico ali omotico;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Nekateri od teh simptomov (npr. "kratka sapa", "kašljanje") niso specifični, zato jih je mogoče napačno razlagati kot bolj pogoste ali manj resne dogodke (npr. okužbe dihal).

Drugi znaki zapore žilja lahko vključujejo nenadno bolečino, oteklost in nekoliko modrikaste okončine. Če se pojavi zapora v očesu, lahko simptomi segajo od zamegljenega vida brez bolečine, ki lahko napreduje do izgube vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

Tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE)

V epidemioloških študijah so uporabo CHC povezali z večjim tveganjem za arterijsko tromboembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijske tromboembolije so lahko smrtno.

Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske tromboembolične zaplete ali cerebrovaskularne dogodke pri uporabnicah CHC se pri ženskah z dejavniki tveganja poveča (glejte preglednico 2). Uporaba zdravila Drovelis je kontraindicirana, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za ATE, ker pri njej obstaja veliko tveganje za arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati njeno skupno tveganje. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se CHC ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica 2: Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	Opomba
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati CHC. Ženskam, starim več kot 35 let, ki še naprej kadijo, je treba svetovati, da uporabijo drugačno kontracepcijsko metodo.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. To je pomembno predvsem pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.
Pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo CHC napotiti po nasvet k specialistu.
Migrena	Če se pri ženskah, ki uporabljajo CHC, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev uporabe.
Druga klinična stanja, povezana z neželenimi žilnimi dogodki	Sladkorna bolezen, hiperhomocisteinemija, bolezen srčnih zaklopk in atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija in sistemski eritematozni lupus.

Simptomi ATE

Ženski je treba svetovati, da ob pojavu simptomov poišče nujno medicinsko pomoč in obvesti zdravstvenega delavca, da jemlje CHC.

Simptomi cerebrovaskularnega dogodka lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotico, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, nerazložno govorjenje ali težave z razumevanjem;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega razloga;
- izgubo zavesti ali omedlevico z epileptičnim napadom ali brez njega.

Začasni simptomi kažejo na tranzitorno ishemično atako (TIA).

Simptomi miokardnega infarkta lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, rokah ali pod prsnico;
- nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, vrat, roko, želodec;
- občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje;
- znojenje, navzeo, bruhanje ali omotico;
- izjemno šibkost, tesnobo ali kratko sapo;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Tumorji

Nekatere epidemiološke študije navajajo večje tveganje za pojav raka materničnega vratu pri ženskah, ki so dolgo (> 5 let) jemale CHC z etinilestradiolom. Mnenja o tem, v kolikšni meri je to mogoče pripisati učinkom spolnega vedenja in drugih dejavnikov, npr. humanega papilomavirusa (HPV), so še vedno deljena.

Pri uporabi visoko odmernih CHC (50 mikrogramov etinilestradiola) je tveganje za rak endometrija ali jajčnikov zmanjšano. Če to velja tudi za CHC, ki vsebujejo estetrol, je treba še potrditi.

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje ($RT = 1,24$) za raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo CHC z etinilestradiolom. Povečano tveganje postopoma izzveni v desetih letih po prenehanju jemanja kombiniranega hormonskega kontraceptiva. Ker je rak dojke pri ženskah, mlajših od 40 let, redek, je dodatno število primerov odkritega raka dojke pri ženskah, ki jemljejo ali so jemale CHC majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Pri ženskah, ki jemljejo/so jemale CHC, je rak dojke odkrit praviloma v klinično manj napredovalem stadiju kot rak, odkrit pri ženskah, ki jih niso nikoli jemale. Opaženo povečanje tveganja je lahko posledica zgodnejšega odkritja raka dojke pri ženskah, ki jemljejo CHC, bioloških učinkov CHC ali kombinacije obojega.

V redkih primerih so pri ženskah, ki so jemale CHC z etinilestradiolom, poročali o benignih, še redkeje o malignih jetrnih tumorjih. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pri ženski, ki jemlje CHC pojavijo močna bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba diferencialno diagnostično upoštevati možnost jetrnega tumorja.

Hepatitis C

V kliničnih preskušanjih pri bolnicah, ki so se zaradi virusnih okužb s hepatitisom C (HCV) zdravile z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, z ali brez ribavirina, so se povečane vrednosti transaminaze (ALT), večje od 5-kratne zgornje meje normalnih vrednosti (ULN), pojavile pogostejše pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot npr. CHC. Poleg tega so tudi pri bolnicah, ki so jih zdravili z glekaprevirjem/pibrentasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem, opazili zvišane vrednosti ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC. Pri ženskah, ki so jemale zdravila z drugim estrogenom, z izjemo etinilestradiola, je bilo zvišanje vrednosti ALT podobno kot pri ženskah, ki niso prejemale nobenih estrogenov; zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju kombinacije učinkovin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in

dasabuvir z ribavirinom ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir. Glejte poglavje 4.5.

Druga stanja

Progestagen v zdravilu Drovelis, drospirenon, je antagonist aldosterona in varčuje s kalijem. V večini primerov ni pričakovati povečanih vrednosti kalija. V klinični študiji so med jemanjem drospirenona pri nekaterih ženskah z blago do zmerno motnjo v delovanju ledvic in sočasno uporabo zdravil, ki varčujejo s kalijem, opazili rahlo, nepomembno povečane vrednosti kalija v serumu, med 14 dnevno uporabo 3 mg drospirenona. Zato je treba pri ženskah z motnjami v delovanju ledvic, ki imajo vrednosti kalija v serumu že pred zdravljenjem na zgornji meji, med prvim ciklusom jemanja zdravila Drovelis spremljati vrednosti kalija v serumu; to je še posebej pomembno pri sočasni uporabi zdravil, ki varčujejo s kalijem. Glejte tudi poglavje 4.5.

Pri ženskah s hipertrigliceridemijo ali z družinsko anamnezo hipertrigliceridemije lahko med jemanjem CHC obstaja večje tveganje za pankreatitis.

Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo CHC, poročali o majhnem povečanju krvnega tlaka, pa je klinično pomembno povečanje redko. Povezava med uporabo CHC in klinično hipertenzijo še ni bila ugotovljena. Če pa se med uporabo CHC pojavi trajna, klinično pomembna hipertenzija, potem je smiselno, da zdravnik pri ženski ustavi uporabo tablet in ji začne zdraviti hipertenzijo. Ko so z antihipertenzivno terapijo dosežene normotenzivne vrednosti, lahko ženska nadaljuje z uporabo CHC, seveda če zdravnik meni, da je to ustrezno.

Poročali so, da se naslednje bolezni ali motnje pojavijo ali poslabšajo med nosečnostjo in med uporabo CHC, vendar dokazi o povezavi s CHC niso dokončni: zlatenica in/ali pruritus povezan s holestazo, nastanek žolčnih kamnov, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, Sydenhamova horeja, herpes gestationis, izguba sluha zaradi otoskleroze.

Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Pri akutnih ali kroničnih motnjah delovanja jeter je lahko potrebna ukinitve uporabe CHC, dokler se kazalci delovanja jeter ne povrnejo na normalo. V primeru ponovitve holestatske zlatenice, ki se je prvič pojavila med nosečnostjo ali med predhodno uporabo steroidnih spolnih hormonov, mora ženska prenehati z uporabo CHC.

Čeprav lahko CHC vplivajo na odpornost perifernih tkiv na insulin in glukozno toleranco, ni nobenih dokazov, da bi bilo treba pri sladkornih bolnicah, ki jemljejo nizko odmerne CHC (z <50 mikrogramov etinilestradiola), kakor koli spremeniti režim zdravljenja, vendar je treba sladkorne bolnice skrbno spremljati med jemanjem CHC, še posebej v prvih mesecih njihove uporabe.

Med uporabo CHC je bilo poročano poslabšanje endogene depresije, epilepsije, Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in znakih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

Občasno se lahko pojavi kloazma, še posebej pri ženskah, ki imajo v anamnezi nosečnostno kloazmo. Ženske, ki so nagnjene k pojavu kloazme, se morajo med jemanjem CHC izogibati izpostavljenosti soncu ali ultravijoličnemu sevanju.

Zdravniški pregled/posvet

Preden začne ženska uporabljati zdravilo Drovelis ali pred njegovo ponovno uvedbo, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (tudi z družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Pomembno je žensko opozoriti na informacije glede venske in arterijske tromboze, vključno s tveganjem zdravila Drovelis v primerjavi z drugimi CHC, simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo. Ženski je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva nasvete. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti glede na smernice za prakso in ju prilagoditi vsaki posameznici. Ženske je treba poučiti, da hormonski kontraceptivi ne varujejo pred okužbo z virusom HIV (AIDS-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost CHC se lahko zmanjša npr. v primeru izpuščenih tablet (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj med jemanjem aktivnih rožnatih tablet (glejte poglavje 4.2) ali sočasnega jemanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

Nadzor ciklusa

Pri vseh CHC se lahko pojavijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve), še posebej v prvih mesecih jemanja. Diagnostična obravnava morebitne neredne krvavitve je zato smiselna šele po obdobju prilagajanja na zdravilo, po približno treh ciklih. Odstotek žensk, ki jemljejo zdravilo Drovelis in imajo vmesne krvavitve ali krvave madeže se je gibal med 14 % in 20 %. Večina teh epizod se je nanašala samo na krvave madeže.

Če neredne krvavitve trajajo ali se pojavijo po predhodno rednih ciklih, je treba upoštevati možnost nehormonskih vzrokov in izvesti diagnostične postopke za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti. Ti lahko vključujejo tudi kiretažo.

Pri majhnemu deležu žensk (6-8%) se v obdobju jemanja tablet s placebom ne pojavi odtegnitvena krvavitev. Če se ne pojavi odtegnitvena krvavitev in je ženska jemala zdravilo Drovelis redno v skladu z navodili, opisanimi v poglavju 4.2, ni verjetno, da bi bila noseča. Če pa pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo zdravila Drovelis ni jemala v skladu s temi navodili, ali če sta izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjim jemanjem zdravila Drovelis izključiti nosečnost.

Laboratorijski testi

Uporaba kontracepcijskih steroidov lahko vpliva na izvide določenih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemičnimi parametri delovanja jeter, ščitnice, nadledvične žleze in ledvic, plazemskimi koncentracijami (prenašalnih) proteinov, npr. vezavnega globulina za kortikosteroide (CBG, *corticosteroid binding globulin*) in lipidno/lipoproteinsko frakcijo, parametri presnove ogljikovih hidratov ter parametri koagulacije in fibrinolize. Spremembe običajno ostanejo v okviru razpona normalnih laboratorijskih vrednosti. Drospirenolone povzroči povečanje aktivnosti renina v plazmi in plazemskega aldosterona, ki ga povzroča njegovo blago antimineralokortikoidno delovanje.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Učinek drugih zdravil na zdravilo Drovelis

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili, ki inducirajo mikrosomalne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov in lahko povzroči vmesne krvavitve, in/ali neuspešnost peroralne kontracepcijske metode.

- *Ukrepi*

Indukcija encimov je lahko opazna že po nekaj dneh zdravljenja. Najmočnejša indukcija encimov je običajno opazna v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja z zdravili lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

- *Kratkotrajno zdravljenje*

Ženske, ki se zdravijo z zdravili, ki inducirajo encime, morajo poleg CHC prehodno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo ali kakšno drugo kontracepcijsko metodo. Pregradno kontracepcijsko metodo je treba uporabljati ves čas sočasnega zdravljenja s temi zdravili in še 28 dni po prenehanju zdravljenja z njimi. Če sočasno zdravljenje traja še ob koncu jemanja aktivnih rožnatih tablet iz enega pretisnega omota CHC, je treba bele placebo tablete zavreči in takoj začeti jemati tablete iz naslednjega pretisnega omota CHC.

- *Dolgotrajno zdravljenje*

Pri ženskah, ki so dolgotrajno zdravljene z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, je priporočljiva uporaba druge, zanesljive, nehormonske kontracepcijske metode.

V literaturi so poročali o naslednjih interakcijah.

Učinkovine, ki povečujejo očistek CHC (indukcija encimov)

Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin in zdravila proti HIV (ritonavir, nevirapin in efavirenz) in verjetno felbammat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramat in pripravki rastlinskega izvora s šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Učinkovine z različnimi učinki na očistek CHC

Pri sočasnem zdravljenju s CHC številne kombinacije zaviralcev HIV proteaz in nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, kot tudi kombinacije z zaviralci HCV, lahko povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije estrogena ali progestagena. Učinek teh sprememb je lahko v nekaterih primerih klinično pomemben.

O sočasni uporabi zdravil za zdravljenje HIV/HCV se je treba posvetovati glede možnih interakcij in kakršnih koli priporočil. V primeru kakršnih koli nejasnosti mora ženska, ki se zdravi z zaviralci proteaz ali nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze dodatno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo.

Učinkovine, ki zmanjšujejo očistek CHC (zaviralci encimov)

Klinični pomen možnega medsebojnega delovanja z zaviralci encimov ostaja neznan. Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemske koncentracije estrogena ali progestagena ali obeh.

- *Možne interakcije z drospirenonom*

V študiji z večkratnim odmerjanjem kombinacije drospirenona (3 mg/dan) / etinilestradiola (0,02 mg/dan) je 10-dnevna sočasna uporaba močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola povečala površino pod krivuljo med 24 urami (AUC (0 – 24 h)) drospirenona 2,7-krat in etinilestradiola 1,4-krat.

- *Možne interakcije z estetrolom*

Estetrol pretežno glukuronizira encim UDP-glukuronoziltransferaza (UGT) 2B7 (glejte poglavje 5.2 „Farmakokinetične lastnosti“). Klinično pomembnih interakcij z estetrolom in močnim zaviralcem UGT valprojsko kislino ni bilo.

Učinki zdravila Drovelis na druga zdravila

Kombinirani peroralni kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo nekaterih drugih učinkovin. Glede na to se lahko poveča (npr. ciklosporin) ali zmanjša (npr. lamotrigin) njihova koncentracija v plazmi in tkivu.

Glede na *in vitro* študij inhibicije ter *in vivo* študije medsebojnega delovanja pri prostovoljkah, ki so uporabljale omeprazol, simvastatin ali midazolam kot označevalec, je medsebojno delovanje drospirenona v odmerku 3 mg s presnovo drugih učinkovin malo verjetno.

Na podlagi *in vitro* študij inhibicije, je interakcija estetrola v zdravilu Drovelis s presnovo drugih učinkovin malo verjetna.

Farmakodinamične interakcije

Pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, z ali brez ribavirina, lahko poveča tveganje za zvišanje ALT pri ženskah, ki uporabljajo zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC (glejte poglavje 4.4). Ženske, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo estrogene razen etinilestradiola, so imele stopnjo povišanja ALT podobno kot tiste, ki niso prejemale nobenega estrogena; vendar je zaradi omejenega števila žensk, ki so jemale druge estrogene, potrebna previdnost pri sočasni uporabi kombinirane terapije z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem in dasabuvirjem z ribavirinom ali brez njega in tudi pri kombinaciji učinkovin glekaprevir/pibrentasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (glejte poglavje 4.4).

Pri osebah, ki nimajo ledvične okvare, sočasno jemanje drospirenona in zaviralcev ACE ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) ne vpliva pomembno na vrednosti kalija v serumu. Kljub temu sočasnega jemanja zdravila Drovelis z zaviralci aldosterona oz. diuretiki, ki zadržujejo kalij v telesu, niso preučevali. V teh primerih je treba v prvem ciklusu zdravljenja spremljati vrednosti kalija v serumu. Glejte tudi poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Drovelis ni indicirano za uporabo med nosečnostjo.

Če ženska zanosi v času jemanja zdravila Drovelis, mora takoj prenehati z njegovo uporabo.

Podatkov o uporabi zdravila Drovelis pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Glede na te podatke ni mogoče izključiti neželenih učinkov povezanih s hormonskim delovanjem učinkovin.

Pri ponovni uvedbi zdravila Drovelis je treba upoštevati povečano tveganje za VTE v obdobju po porodu (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

V materino mleko se lahko izločajo majhne količine kontracepcijskih steroidov in njihovih presnovkov in lahko vplivajo na novorojenca/dojenčka.

CHC bi lahko vplivali na dojenje, ker lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Zato se uporabe CHC ženskam ne sme priporočiti, dokler popolnoma ne prenehajo

dojiti, ženskam, ki želijo dojit svojega otroka, pa je treba priporočiti kakšno drugo metodo kontracepcije.

Plodnost

Zdravilo Drovelis je indicirano za preprečevanje zanositve. Za informacije glede ponovne plodnosti glejte poglavje 5.1.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Drovelis nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki zdravila Drovelis so metroragija (4,3%), glavobol (3,2%), akne (3,2%), krvavitev iz nožnice (2,7%) in dismenoreja (2,4%).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Ugotovljeni neželeni učinki so navedeni spodaj (glejte preglednico 3).

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in razvrščeni po pogostnosti: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$).

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Pogostni	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni		glivična okužba vaginalna okužba okužba sečil	mastitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			fibroadenom dojke
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje		motnje apetita	hiperkaliemija zadrževanje tekočine
Psihiatrične motnje	motnje in spremembe razpoloženja ⁽¹⁾ motnja libida	depresija ⁽²⁾ anksiozna motnja ⁽³⁾ nespečnost čustvena motnja ⁽⁴⁾ stres	živčnost
Bolezni živčevja	glavobol	migrena omotica paraestenija somnia	amnezija
Očesne bolezni			okvara vida zamegljen vid suho oko

Organski sistem	Pogostni	Občasni	Redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavičica
Srčne bolezni		navali vročine	hipertenzija venska tromboza tromboflebitis hipotenzija krčne žile
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu navzea	trebušna distenzija bruhanje driska	gastroezofagealna refluksna bolezen kolitis motnje gibljivosti prebavil zaprtje dispepsija napenjanje suha usta oteklina ustnic
Bolezni kože in podkožja	akne	alopecija hiperhidroza ⁽⁵⁾ bolezni kože ⁽⁶⁾	dermatitis ⁽⁷⁾ motnje pigmentacije ⁽⁸⁾ hirsutizem seбореja pruritus otekanje obraza urtikarija razbarvanje kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu	mišični krči nelagodje v udih oteklina sklepov bolečina v okončinah
Bolezni sečil			krč mehurja nenormalen vonj urina
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju			ektopična nosečnost
Motnje reprodukcije in dojk	bolečine v prsih metroragija krvavitev iz nožnice dismenoreja menoragija	nenormalna odtegnitvena krvavitev ⁽⁹⁾ oteklina prsi vulvovaginalna motnja ⁽¹⁰⁾ izcedek iz nožnice predmenstrualni sindrom povečanje dojk ⁽¹¹⁾ krč maternice krvavitev iz maternice menometroragija disparevnija,	cista jajčnikov motnje dojenja obolenje endometrija disfunkcionalna krvavitev iz maternice bolečina v medenici obolenje bradavic razbarvanje dojk koitalne krvavitve
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost edem bolečine v prsih nenormalen občutek	splošno slabo počutje ⁽¹²⁾ bolečina hipertermija
Preiskave	nihanje teže	zvišanje jetrnih encimov	zvišan krvni tlak

Organski sistem	Pogostni	Občasni	Redki
		nenormalni lipidi	nenormalni izvid ledvične funkcije zvišana koncentracija kalija v krvi zvišana koncentracija glukoze v krvi nižje vrednosti hemoglobina nižje vrednosti serumskega feritina kri v urinu

⁽¹⁾ vključno z vplivi na čustveno labilnost, jezo, evforično razpoloženje, razdražljivost, sprememb in nihanj razpoloženja

⁽²⁾ vključno z depresivnim razpoloženjem, depresivnim simptomom, jokavostjo in depresijo

⁽³⁾ vključno z agitacijo, tesnobo, generalizirano anksiozno motnjo in napadom panike

⁽⁴⁾ vključno s čustveno motnjo, čustveno stisko in jokom

⁽⁵⁾ vključno z nočnim znojenjem, hiperhidrozo in hladnim znojem

⁽⁶⁾ vključno s suho kožo, izpuščaji in otekanjem kože

⁽⁷⁾ vključno z dermatitisom in ekcemom

⁽⁸⁾ vključno s kloazmo in hiperpigmentacijo kože

⁽⁹⁾ vključno z nenormalno odtegnitveno krvavitvijo, amenorejo, menstrualno motnjo, neredno menstruacijo, oligomenorejo in polimenorejo

⁽¹⁰⁾ vključno z izrazitim vonjem iz vagine, vulvovaginalnim nelagodjem, vulvovaginalno suhostjo, vulvovaginalno bolečino, vulvovaginalnim pruritusom in pekočim občutkom v vulvi in nožnici

⁽¹¹⁾ vključno s povečanjem dojk in fibrocistično boleznijo dojk

⁽¹²⁾ vključno s splošnim slabim počutjem in zmanjšanim stanjem uspešnosti

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri ženskah, ki uporabljajo CHC, so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, tudi miokardni infarkt, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so bolj podrobno opisani v poglavju 4.4.

Pri ženskah, ki jemljejo CHC, so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih, ki so obravnavani v poglavju 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:

- venske trombembolične motnje;
- arterijske trombembolične motnje;
- hipertenzija;
- jetrni tumorji;
- pojav ali poslabšanje bolezni, katerih povezanost z jemanjem CHC ni zanesljivo dokazana: Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa, epilepsije, materničnih miomov, porfirije, sistemskega eritematoznega lupusa, herpesa gestationis, Sydenhamove horee, hemolitično-uremičnega sindroma, holestatske zlatenice;
- kloazma;
- Zaradi akutnih ali kroničnih motenj v delovanju jeter bo morda potrebna opustitev jemanja CHC, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo;
- Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.

Pogostnost diagnosticiranja raka dojke je med ženskami, ki jemljejo CHC rahlo povečana. Ker je rak dojke med ženskami, mlajšimi od 40 let, redek, je dodatno število primerov majhno v primerjavi s celotnim tveganjem zanj. Ni znano, ali gre za vzročno povezanost z jemanjem CHC. Za nadaljnje informacije glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Interakcije

Do vmesnih krvavitev in/ali nezanesljivosti kontracepcijske metode lahko pride zaradi interakcij drugih zdravil (induktorjev encimov) s peroralnimi kontraceptivi (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

V študiji faze 3, ki je vključevala 105 mladostnic, starih od 12 do 17 let, je bilo zdravilo Drovelis dobro prenašano pri uporabi skozi 6 ciklov, pri čemer med študijo niso zaznali varnostnih pomislekov. Najpogostejše prijavljeni neželeni učinki pri mladostnicah so bili dismenoreja (1,9 %) in slabost (1,9 %). Drugi neželeni učinki so se pojavili pri ≤ 1 % sodelujočih v študiji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

S prevelikim odmerjanjem zdravila Drovelis še ni nobenih izkušenj. Glede na splošne izkušnje s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi bi se v primeru prevelikega odmerjanja aktivnih rožnatih tablet lahko pojavili navzea, bruhanje in odtegnitvena krvavitev. Odtegnitvena krvavitev se lahko pojavi celo pri dekletih pred menarho, če pomotoma vzamejo zdravilo. Antidotov ni, nadaljnje zdravljenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Spolni hormoni in zdravila za uravnavanje delovanja spolovil, Progestogeni in estrogeni, enofazna zdravila, oznaka ATC: G03AA18

Mehanizem delovanja

Zdravilo Drovelis vsebuje estrogen estetrol in progestagen drospirenon. Estetrol je estrogen, ki ga med nosečnostjo proizvajajo samo človeška fetalna jetra.

Estetrol kaže antigonadotropno aktivnost, za katero je značilno od odmerka odvisno znižanje ravni serumskega folikle stimulirajočega hormona (FSH) in luteinizirajočega hormona (LH).

Progestogen drospirenon ima progestagene, antigonadotropne, antiandrogene in blage antimineralokortikoidne lastnosti in nima estrogenega, glukokortikoidnega ali antiglukokortikoidnega delovanja. Te lastnosti so farmakološko podobne naravnemu hormonu progesteronu.

Kontracepcijski učinek zdravila Drovelis temelji na medsebojnem delovanju različnih dejavnikov, med katerimi je najpomembnejši zaviranje ovulacije.

Klinična učinkovitost in varnost

Po vsem svetu so izvedli dve klinični študiji, eno osrednjo študijo v EU/Rusiji in podporno študijo v ZDA pri ženskah starih od 16 do 50 let, 13 ciklov v 1 letu.

V osrednji študiji v EU/Rusiji so na podlagi 14 759 ciklov, v katerih so bili izključeni cikli z rezervno kontracepcijo in cikli brez spolne aktivnosti, izračunali naslednje Pearlove indekse pri ženskah, starih 18 in 35 let:

Neuspešnost metode: 0,26 (zgornja meja 95% interval zaupanja 0,77);

Neuspešnost metode in nepravilna raba: 0,44 (zgornja meja 95% interval zaupanja 1,03).

V študiji v ZDA so izračunali višje Pearlove indekse, kot so jih izračunali v študiji v EU/Rusiji. Znano je, da so Pearl indeksi v študijah, opravljenih v ZDA, višji, kot izračunani v študijah v EU, vendar vzrok tega odstopanja ni znan.

V randomizirani odprti študiji je 97% žensk v skupini, ki je prejela zdravilo Drovelis, do konca cikla po zdravljenju dokazalo vrnitev v ovulacijo.

Histologijo endometrija so raziskali v podskupini žensk ($n = 108$) v eni klinični študiji po do 13 ciklusih zdravljenja. Nenormalnih rezultatov ni bilo.

Pediatrska populacija

Multicentrska, odprta enoskupinska študija faze 3 za oceno varnosti, skladnosti in farmakokinetike (PK) zdravila Drovelis pri mladostnicah po menarhi je bila izvedena v Evropi, vključujoč 105 oseb, starih od 12 do 17 let, za obdobje 6 ciklov. Podatki o načrtovanih in nenačrtovanih krvavitvah pri mladostnicah so pokazali dobro urejenost cikla in sprejemljiv vzorec, kar je bilo skladno s podatki študij faze 3 pri odraslih ženskah. Zdravljenje z zdravilom Drovelis pri mladostnicah je privedlo do zmanjšanja simptomov dismenoreje, kar je pokazalo znižanje vrednosti na vizualni analogni lestvici za več kot 30 % ter zmanjšano uporabo dodatnih zdravil po treh ciklih uporabe, kar se je obdržalo do konca študije. Razpoložljivi podatki o farmakokinetiki so opisani v poglavju 5.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Estetrol

Absorpcija

Estetrol se po zaužitju hitro absorbira. Po zaužitju zdravila Drovelis so povprečne najvišje koncentracije v plazmi 18 ng/ml dosežene 0,5-2 uri po enkratnem zaužitju. Skupna izpostavljenost estetrolu je podobna ne glede na vnos hrane. C_{max} estetrola se po zaužitju hrane zmanjša za približno 50%.

Porazdelitev

Estetrol se ne veže na SHBG. Estetrol se zmerno veže na beljakovine v človeški plazmi (45,5% do 50,4%) in človeški serumski albumin (58,6%) ter nizko veže na človeški alfa-glikoprotein (11,2%). Estetrol se enakomerno porazdeli med rdeče krvne celice in plazmo.

Študije *in vitro* so pokazale, da je estetrol substrat P-gp in prenašalcev BCRP. Vendar ni verjetno, da bi sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na aktivnost P-gp in BCRP, povzročila klinično pomembno interakcijo zdravila z estetrolom.

Biotransformacija

Po peroralni uporabi estetrol prehaja v obsežno drugo fazo presnove, da tvori konjugate glukuronida in sulfata. Glavna dva presnovka, estetrol-3-glukuronid in estetrol-16-glukuronid, imata zanemarljivo estrogeno delovanje. UGT2B7 je prevladujoča izoforma UGT, ki sodeluje pri biotransformaciji estetrola v neposredni glukuronid. Estetrol se sulfatizira, predvsem s specifično estrogen sulfotransferazo (SULT1E1).

Izločanje

Končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) estetrola je bil v stanju dinamičnega ravnovesja približno 24 ur.

Po enkratnem dajanju peroralne raztopine 15 mg [^{14}C]-estetrola so v urinu odkrili približno 69% celotne zbrane radioaktivnosti, 21,9% pa v blatu.

Linearnost/nelinearnost

Kadar se zdravilo Drovelis daje v 1 do 5-kratnem odmerku, koncentracije estetrola v plazmi ne kažejo pomembnega odstopanja od sorazmernosti odmerka tako po enkratni uporabi kot tudi v stanju dinamičnega ravnovesja.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže po 5 dneh. $C_{\max}$ estetrola je približno 17,9 ng/ml in je dosežen 0,5-2 uri po odmerjanju. Povprečne serumske koncentracije so 2,46 ng/ml. Kopičenje je zelo omejeno, saj je dnevna površina pod krivuljo (AUC) v stanju dinamičnega ravnovesja 60% večja kot po enkratnem odmerku.

Ledvična okvara

Študija za oceno učinka ledvične bolezni na farmakokinetiko estetrola je bila izvedena z enkratnim peroralnim odmerkom 20 mg estetrol monohidrata pri ženskah z normalno ledvično funkcijo, blago ledvično okvaro (absolutna hitrost glomerulne filtracije (GFR- glomerular filtration rate) ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m²), zmerno ledvično okvaro (GFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) in hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

$C_{\max}$ in AUC_{inf} za estetrol sta bili $\sim 1,1$ -krat in $\sim 1,7$ -krat višja pri osebah z blago ledvično okvaro v primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo; $\sim 1,8$ -krat in $\sim 2,3$ -krat višja pri osebah z zmerno ledvično okvaro v primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo; in $\sim 1,5$ -krat in $\sim 2,3$ -krat višja pri osebah s hudo ledvično okvaro v primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo. Ledvični očistek (CL_r) se je zmanjšal za 20 % v skupini z blago ledvično okvaro, za 40 % v skupini z zmerno ledvično okvaro in za 71 % v skupini s hudo ledvično okvaro v primerjavi s skupino z normalno ledvično funkcijo.

Rezultati študije kažejo, da bi povečanje plazemske izpostavljenosti estetrolu pri osebah z zmerno in hudo ledvično okvaro v primerjavi z osebami z normalno ledvično funkcijo lahko imelo klinični pomen (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Izvedena je bila študija z enim peroralnim odmerkom 20 mg estetrol monohidrata pri ženskah z normalnim delovanjem jeter, blago jetrno okvaro (razred A po Child-Pughu), zmerno jetrno okvaro (razred B po Child-Pughu) in hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu).

Rezultati kažejo, da sta bila $C_{\max}$ in AUC_{inf} za estetrol $\sim 1,7$ -krat oziroma $\sim 1,1$ -krat višja pri blagi okvari jeter v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter; $\sim 1,9$ -krat oziroma $\sim 1,0$ -krat višja pri zmerni jetrni okvari v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter in $\sim 5,4$ -krat oziroma $\sim 1,9$ -krat višja pri hudi jetrni okvari v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter.

Drospirenon

Absorpcija

Drospirenon se hitro in skoraj v celoti absorbira. Po zaužitju zdravila Drovelis se $C_{\max}$ približno 48,7 ng/ml doseže približno 1-3 ure po večkratnem odmerjanju. Biološka uporabnost je med 76 in 85%. Skupna izpostavljenost drospirenonu je podobna ne glede na vnos hrane okoli vnosa tablet.

Porazdelitev

Drospirenon je vezan na serumski albumin in se ne veže na SHBG ali CBG. Samo 3-5% skupnih serumskih koncentracij učinkovine je prisotnih kot prosti steroid. Povprečni navidezni volumen porazdelitve drospirenona je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformacija

Drospirenon se po zaužitju v veliki meri presnovi. Glavna presnovka v plazmi sta kisl oblika drospirenona, ki nastane z razklenitvijo laktonskega obroča, in 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat, ki nastane z redukcijo in naknadno sulfatacijo. Drospirenon se tudi oksidativno presnavlja s pomočjo CYP3A4.

Izločanje

Po peroralni uporabi zdravila Drovelis se koncentracija drospirenona v serumu zmanjša s končnim razpolovnim časom izločanja okoli 34 ur. Hitrost presnavljanja drospirenona iz seruma je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon se v nespremenjeni obliki izloči le v sledovih. Presnovki drospirenona se izločajo v blatu in seču v ekskrecijskem razmerju približno 1,2 do 1,4. $T_{1/2}$ izločanja presnovkov z urinom in blatom je približno 40 ur.

Linearnost/nelinearnost

Ravni drospirenona v plazmi ne kažejo nobenega pomembnega odstopanja od sorazmernosti odmerka v razponu odmerkov 3-15 mg, po enkratnem dajanju in v stanju dinamičnega ravnovesja.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Stanje dinamičnega ravnovesja se doseže po 10 dneh. C_{max} drospirenona približno 48,7 ng/ml je dosežen v približno 1-3 urah po odmerjanju. Povprečna koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja v 24-urnem obdobju odmerjanja je približno 22 ng/ml. Akumulacija je zelo omejena z dnevnim AUC v stanju dinamičnega ravnovesja za 80% večjim kot po enkratnem odmerku.

Ledvična okvara

V študiji, opravljeni samo z drospirenonom v odmerku 3 mg peroralno 14 dni, so bile ravni drospirenona v stanju dinamičnega ravnovesja pri ženskah z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina (CL_{cr}) = 50-80 ml/min) primerljive s tistimi pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Raven drospirenona v serumu je bila v povprečju za 37% višja pri ženskah z zmerno ledvično okvaro (CL_{cr} = 30-50 ml/min) v primerjavi s tistimi pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic.

Jetrna okvara

V študiji z enim odmerkom se je peroralni očistek drospirenona (CL/F) zmanjšal za približno 50% pri prostovoljkih z zmerno okvaro jeter v primerjavi s tistimi z normalnim delovanjem jeter.

Pediatrična populacija

Koncentracije (C_{trough}) v stanju dinamičnega ravnovesja ostanejo stabilne skozi cikle in so podobne pri odraslih in mladostnikih.

Ostale posebne populacije

Etnične skupine

Med Japonkami in belkami niso ugotovili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki estetrola in drospirenona med enkratno aplikacijo zdravila Drovelis.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih z estetrolom, drospirenonom ali kombinacijo so pokazale pričakovane estrogenske in gestagenske učinke.

Pri izpostavljenosti, ki je presegala izpostavljenost uporabnic zdravila Drovelis (~27-krat več za estetrol in ~3,5-krat več za drospirenon), so pri opicah po večkratnem dajanju kombinacije opazili ventrikularne histološke spremembe brez kliničnih učinkov.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih, opravljene z estetrolom, so pokazale embriotoksične in fetotoksične učinke na živalih pri klinično ustrezni izpostavljenosti; učinki, ki so lahko odvisni od uterotoničnih učinkov v pozni nosečnosti.

Študij genotoksičnosti in kancerogenosti s kombinacijo niso izvedli. Estetrol in drospirenon se ne smatrata za genotoksična. Znano pa je, da lahko spolni steroidi zaradi svojega hormonskega delovanja spodbujajo rast nekaterih hormonsko odvisnih tkiv in tumorjev.

Ocena tveganja za okolje

Študije ocene tveganja za okolje z drospirenonom so pokazale, da lahko drospirenon predstavlja tveganje za vodno okolje (glejte poglavje 6.6). Študije ocenjevanja tveganja za okolje z estetrolom, vključno s podaljšanim eno generacijskim reprodukcijskim testom japonske ribe medake, so pokazale, da predvidena izpostavljenost okolja estetrolu ne bo vplivala na vodni ekosistem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Aktivna rožnata filmsko obložena tableta

Jedro tablete

laktoza monohidrat
natrijev karboksimetilškrob
koruzni škrob
povidon K30
magnezijev stearat (E 470b)

Obloga tablete

hipromeloza (E 464)
hidroksipropilceluloza (E 463)
smukec (E 553b)
olje bombaževega semena, hidrogenirano
titanov dioksid (E 171)
rdeči železov oksid (E 172)

Bela placebo filmsko obložena tableta

Jedro tablete

laktoza monohidrat
koruzni škrob
magnezijev stearat (E 470b)

Obloga tablete

hipromeloza (E 464)
hidroksipropilceluloza (E 463)
smukec (E 553b)
olje bombaževega semena, hidrogenirano

titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozoren pretisni omot iz PVC in aluminija, ki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet (24 aktivnih rožnatih tablet in 4 bele placebo tablete) v škatli z etui vrečko za shranjevanje in 1, 3, 6 ali 13 samolepilnimi tedenskimi nalepkami.

Velikosti pakiranj: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) in 364 (13 × 28) filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Zdravila, ki vsebujejo drospirenon, lahko predstavljajo tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3). Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 5. 2021
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Nemčija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila Drovelis na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Izobraževalna gradiva so namenjena obvladovanju tveganja za trombembolične dogodke.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Drovelis na trgu, vsi zdravstveni delavci in osebe/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo imeli dostop do:

- Kontrolnega seznama za predpisovanje;
- Opozorilne kartice za uporabnice.

Namen kontrolnega seznama za predpisovanje je pričetek pogovora med zdravnikom, ki predpisuje zdravilo, in žensko, da se oceni njeno primernost za prejemanje zdravila Drovelis, zlasti glede prisotnosti morebitnih kontraindikacij ali dejavnikov tveganja za trombembolične dogodke.

Kontrolni seznam za predpisovanje mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- točke, ki jih je treba obravnavati pri posvetovanju (tveganje za trombembolijo pri uporabi CHC, učinek intrinzičnih dejavnikov tveganja, pozornost na znake in simptome tromboze);
- kontrolni seznam kontraindikacij;
- kontrolni seznam dejavnikov tveganja;
- opomnik, naj ženske obvestijo o situacijah, ko je povečano tveganje za trombembolijo, in jim svetujejo, naj zdravnikom povedo, da jemljejo CHC.

Opozorilna kartica za uporabnice je na voljo kot del ovojnine zdravila, katere besedilo je vključeno v Prilogi III. Namen opozorilne kartice za uporabnice je posredovanje informacij o tveganju za trombembolijo, povezano s kombiniranimi peroralnimi kontracepcijskimi tabletami, o znanih dejavnikih tveganja kot tudi o znakih in simptomih venske in arterijske trombembolije ter poudarjenim pomenom zgodnjega odkrivanja katerega koli trombemboličnega dogodka.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA UČINKOVIN

Ena aktivna rožnata filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg drospirenona in 14,2 mg estetrola v obliki estetrol monohidrata.
Bela placebo (neaktivna) tableta ne vsebuje učinkovin.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo monohidrat. Za dodatne informacije glejte priloženo navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

28 (1 x 28) filmsko obloženih tablet
84 (3 x 28) filmsko obloženih tablet
168 (6 x 28) filmsko obloženih tablet
364 (13 x 28) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POTI UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Drovelis

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Start
1 → 2 → 3 → 4 → 5 → ... → 28

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA NALEPKI**NALEPKA**

Izberite nalepko, ki se začne z dnevom prvega vnosa tablet, in jo prilepite v okvir na sprednji strani pretisnega omota na simbol “⇒”.

Ime posameznega dneva se bo naravnalo z vrstico tablet.

Če ste pozabili vzeti tableto, glejte navodilo za uporabo.

PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB	NED
TOR	SRE	ČET	PET	SOB	NED	PON
SRE	ČET	PET	SOB	NED	PON	TOR
ČET	PET	SOB	NED	PON	TOR	SRE
PET	SOB	NED	PON	TOR	SRE	ČET
SOB	NED	PON	TOR	SRE	ČET	PET
NED	PON	TOR	SRE	ČET	PET	SOB

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA OPOZORILNI KARTICI ZA UPORABNICE

OPOZORILNA KARTICA ZA UPORABNICE

POMEMBNE INFORMACIJE O ZDRAVILU DROVELIS IN TVEGANJU ZA NASTANEK KRVNIH STRDKOV

Vsi kombinirani kontraceptivi, kot je zdravilo Drovelis, povečajo tveganje za nastanek krvnega strdka. Na splošno je tveganje za nastanek krvnega strdka zaradi zdravila Drovelis majhno, vendar so krvni strdki lahko resni in v zelo redkih primerih celo smrtni.

Zelo pomembno je, da prepoznate, kdaj obstaja večje tveganje za nastanek krvnega strdka, na katere znake in simptome morate biti pozorni in kako morate v takem primeru ukrepati.

Kdaj je tveganje za nastanek krvnega strdka največje?

- v prvem letu uporabe zdravila Drovelis (tudi, če ga znova začnete uporabljati po 4 tednih ali več premora)
- če imate prekomerno telesno maso
- če ste starejši od 35 let
- če je imel družinski član krvni strdek relativno mlad (npr. pod starostjo 50 let)
- če ste rodili v zadnjih nekaj tednih

Če kadite in ste starejši od 35 let, vam močno priporočamo, da prenehate kaditi ali začnete uporabljati nehormonsko kontracepcijsko metodo.

Takoj poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov:

- Huda bolečina ali oteklost ene noge, kar lahko spremlja občutljivost, toplota ali sprememba barve kože, kot je pbledelost, rdeča ali modra barva. Morda gre za **globoko vensko trombozo**.
- Nenadna nepojasnjena zasoplost ali hitro dihanje; hude bolečine v prsih, ki se lahko povečajo z globokim dihanjem; nenaden kašelj brez očitnega vzroka (zaradi katerega lahko izkašljate kri). Morda gre za resen zaplet globoke venske tromboze, imenovan **pljučna embolija**. To nastane, če krvni strdek prispe iz noge v pljuča.
- Bolečine v prsnem košu, pogosto nenadne, včasih pa le nelagodje, pritisk, občutek teže, nelagodje v zgornjem delu telesa, ki se širi v hrbet, čeljust, grlo, roko, sočasno z občutkom polnosti, zaradi prebavnih motenj ali dušenjem, znojenjem, siljenjem na bruhanje, bruhanjem ali omotico. Morda gre za **srčni infarkt**.
- Šibkost ali odrevenelost obraza, rok ali nog, zlasti na eni strani telesa; težave z govorom ali razumevanjem; nenadna zmedenost; nenadna izguba vida ali zamegljen vid; hud glavobol / migrena, ki je hujša kot običajno. Morda gre za **možgansko kap**.

Bodite pozorni na simptome krvnega strdka, še posebej če:

- ste nedavno imeli kirurški poseg
- dolgo časa niste bili na nogah (npr. zaradi poškodbe ali bolezni ali ste imeli nogo v mavcu)
- ste bili na daljšem potovanju (več kot približno 4 ure)

Ne pozabite obvestiti zdravnika, medicinske sestre ali kirurga, da jemljete zdravilo Drovelis, če:

- imate načrtovan kirurški poseg ali ste ga imeli
- vas zdravstveni delavec sprašuje, ali jemljete kakršna koli zdravila

Za dodatne informacije preberite priloženo navodilo za uporabo ali pojdite na [spletni naslov NCA].

Če sumite, da imate neželene učinke, povezane z uporabo zdravila, lahko o tem obvestite zdravnika ali farmacevta ali ga poročate neposredno na nacionalni center za poročanje naveden v navodilu za uporabo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

Pomembne informacije, ki jih morate vedeti o kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC – combined hormonal contraceptives):

- Če se jih uporablja pravilno, so eden od najzanesljivejših reverzibilnih načinov kontracepcije.
- Rahlo povečajo tveganje za nastanek krvnih strdkov v venah in arterijah, zlasti v prvem letu uporabe ali ob ponovnem začetku uporabe kombiniranega hormonskega kontraceptiva po presledku, ki je trajal 4 tedne ali več.
- Bodite pozorni in pojdite k zdravniku, če menite, da imate simptome krvnega strdka (glejte poglavje 2 "Krvni strdki").

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Drovelis in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Drovelis
3. Kako jemati zdravilo Drovelis
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Drovelis
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Drovelis in za kaj ga uporabljamo

Drovelis je kontracepcijska tableta, ki se uporablja za preprečevanje nosečnosti.

- Vseh 24 rožnatih filmsko obloženih tablet predstavlja aktivne tablete, ki vsebujejo majhno količino dveh različnih ženskih hormonov, to je estetrola in drospirenona.
- 4 bele filmsko obložene tablete so neaktivne tablete, ki ne vsebujejo hormonov in jim pravimo "placebo tablete".
- Kontracepcijske tablete, ki vsebujejo dva različna hormona, kakršne so tablete Drovelis, imenujemo "kombinirane kontracepcijske tablete". Skupaj sodelujejo pri preprečevanju ovulacije (sproščanje jajčeca iz jajčnika) in zmanjšanju možnosti, da bi se katero koli sproščeno jajčece oplodilo in bi zanosili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Drovelis

Splošna opozorila

Pred začetkom uporabe zdravila Drovelis morate prebrati informacije o krvnih strdkih v poglavju 2. Posebej pomembno je, da preberete simptome krvnega strdka - glejte poglavje 2 "Krvni strdki".

Preden lahko začnete jemati zdravilo Drovelis, vam bo zdravnik postavil nekaj vprašanj o vašem zdravju v preteklosti in o zdravju vaših bližnjih sorodnikov. Poleg tega vam bodo izmerili tudi krvni tlak in glede na vaše zdravstveno stanje morda opravili tudi nekatere druge preiskave.

V tem navodilu je opisanih več primerov, v katerih morate prenehati z uporabo tablet oziroma v katerih so tabletki lahko manj zanesljive. V takšnih primerih ne smete imeti spolnih odnosov oziroma morate uporabljati dodatno nehormonsko kontracepcijo, npr. kondom ali kako drugo pregradno kontracepcijsko metodo. Ne uporabljajte koledarske metode ali metode merjenja bazalne telesne temperature. Te metode so lahko nezanesljive, ker tablete spremenijo običajno mesečno spreminjanje telesne temperature in značilnosti sluzi materničnega vratu.

Tako kot druga hormonska kontracepcijska sredstva tudi zdravilo Drovelis ne varuje pred okužbo z virusom HIV (AIDS) ali katero drugo spolno prenosljivo boleznijo.

Ne jemljite zdravila Drovelis

Zdravila Drovelis ne smete uporabljati, če imate katero od spodaj naštetih stanj. Če imate katero od spodaj naštetih stanj, morate to povedati zdravniku. Zdravnik se bo z vami pogovoril o drugih, bolj primernih načinih preprečevanja neželene nosečnosti.

- če ste alergični na estetrol ali drospirenon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate (ali ste kdaj imeli) krvni strdek v žili v nogah (globoko vensko trombozo), pljučih (pljučno embolijo) ali drugih organih;
- če veste, da imate motnjo, ki poslabša strjevanje krvi - na primer pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, pomanjkanje antitrombina III, faktor V Leiden ali antifosfolipidna protitelesa;
- če potrebujete kirurški poseg ali če dolgo časa niste na nogah (glejte poglavje "Krvni strdki");
- če ste kdaj imeli srčni infarkt ali možgansko kap;
- če imate (ali ste kdaj imeli) angino pectoris (motnjo, ki povzroči hude bolečine v prsih in je lahko prvi znak srčnega infarkta) ali prehodne ishemične napade (TIA (transient ischemic attack) – prehodni simptomi možganske kapi);
- če imate katero od naslednjih bolezni, ki lahko povečajo tveganje za nastanek strdka v arterijah:
 - hudo sladkorno bolezen s poškodovanimi krvnimi žilami
 - zelo visok krvni tlak
 - zelo visoko koncentracijo maščob v krvi (holesterola ali trigliceridov)
 - motnjo, imenovano hiperhomocisteinemija;
- če imate (ali ste kdaj imeli) vrsto migrene, ki ji pravimo "migrena z avro";
- če imate (oziroma ste kdaj imeli) benigni ali maligni tumor v jetrih;
- če imate (oziroma ste kdaj imeli) bolezen jeter in vam jetra še ne delujejo normalno;
- če vam ledvice ne delujejo dobro (odpoved ledvic)
- če imate, ste imeli kdaj v preteklosti oziroma bi lahko imeli raka dojke ali spolnih organov;
- če imate kakršne koli nepojasnjene krvavitve iz nožnice.

Če se med uporabo zdravila Drovelis prvič pojavi katera od navedenih motenj, takoj prenehajte jemati zdravilo in se posvetujte z zdravnikom, medtem pa uporabljajte nehormonske kontracepcijske metode. Glejte tudi "Splošna opozorila" v poglavju 2 zgoraj.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Drovelis se posvetujte z zdravnikom.

Kdaj se morate posvetovati z zdravnikom?

Nujno medicinsko pomoč poiščite

- če opazite možne znake krvnega strdka, ki lahko pomenijo, da imate krvni strdek v nogi (tj. globoko vensko trombozo), krvni strdek v pljučih (tj. pljučno embolijo), srčni infarkt ali možgansko kap (glejte spodnje poglavje "Krvni strdki").

Za opis simptomov teh resnih neželenih učinkov glejte poglavje "Kako prepoznati krvni strdek".

Povejte zdravniku, če se katero koli od spodnjih stanj nanaša na vas.

Z zdravnikom se morate posvetovati tudi, če se katera od naštetih motenj pojavi ali poslabša med uporabo zdravila Drovelis.

- če ima vaša bližnja sorodnica (oziroma je imela kdaj v preteklosti) raka dojk;
- če imate dedni ali pridobljeni angioedem. Zdravila, ki vsebujejo estrogene, lahko namreč sprožijo ali poslabšajo simptome angioedema. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom če se vam pojavijo simptomi angioedema, kot so oteklost obraza, jezika in/ali žrela in/ali težave pri požiranju oziroma koprivnica s težavami pri dihanju;
- če imate bolezen jeter ali bolezen žolčnika;
- če imate bolezen ledvic;
- če imate sladkorno bolezen;
- če imate depresijo;
- če imate epilepsijo (glejte poglavje 2 "Druga zdravila in zdravilo Drovelis");
- če imate Crohnovo bolezen ali ulcerozni kolitis (kronična vnetna bolezen črevesja);
- če imate sistemski eritematozni lupus (bolezen, ki prizadene vaš naravni obrambni sistem);
- če imate hemolitično uremični sindrom (motnjo strjevanja krvi, ki povzroča ledvično odpoved);
- če imate anemijo srpastih celic (dedno bolezen rdečih krvničk);
- če imate zvišano koncentracijo maščob v krvi (hipertrigliceridemijo) ali pozitivno družinsko anamnezo za to bolezen. Hipertrigliceridemija je povezana s povečanim tveganjem za nastanek pankreatitisa (vnetja trebušne slinavke);
- če potrebujete kirurški poseg ali če dolgo časa niste na nogah (glejte poglavje 2 "Krvni strdki");
- če ste pravkar rodili, imate večje tveganje za krvne strdke. Vprašajte zdravnika, kako zgodaj po porodu lahko začnete jemati zdravilo Drovelis;
- če imate vnetje podkožnih ven (povrhnji tromboflebitis);
- če imate krčne žile;
- če imate (ali ste imeli kdaj v preteklosti) kloazmo (rumeno rjave pigmentne lise, tako imenovane "nosečnostne lise", še posebej na obrazu). V tem primeru se izogibajte direktnemu izpostavljanju soncu ali ultravijolični svetlobi;
- če imate bolezen, ki se je prvič pojavila med nosečnostjo ali med prejšnjo uporabo spolnih hormonov (npr. izgubo sluha, krvno bolezen imenovano porfirija, kožni izpuščaj z mehurčki med nosečnostjo [herpes gestationis], bolezen živcev s trzajočimi telesnimi gibi [Sydenhamovo horejo]).

KRVNI STRDKI

Uporaba kombiniranih hormonskih kontraceptivov, kot je zdravilo Drovelis, poveča vaše tveganje za nastanek krvnega strdka v primerjavi z neuporabo. V redkih primerih lahko krvni strdek zamaši žile in povzroči resne težave.

Krvni strdki lahko nastanejo

- v venah (govorimo o "venski trombozi", "venski trombemboliji" ali VTE)
- v arterijah (govorimo o "arterijski trombozi", "arterijski trombemboliji" ali ATE).

Okrevanje po krvnih strdkih ni vedno popolno. Redko lahko ostanejo resne trajne posledice, zelo redko pa je izid lahko smrten.

Zavedati se je treba, da je celokupno tveganje za nevarne krvne strdke zaradi jemanja zdravila Drovelis majhno.

KAKO PREPOZNATI KRVNI STRDEK

Če opazite katerega koli od naslednjih znakov ali simptomov, poiščite nujno medicinsko pomoč.

Imate katerega od teh znakov?	Za kaj lahko gre?
- oteklost ene noge ali vzdolž vene v nogi ali stopalu, zlasti če jo spremlja: - bolečina ali občutljivost v nogi, ki je lahko prisotna le stoje ali med hojo, - večja toplota v prizadeti nogi, - spremenjena barva kože na nogi, npr. blede, pordela ali pomodrela koža,	Globoka venska tromboza
- nenaden pojav nepojasnjene zadihanosti ali hitrega dihanja; - nenaden kašelj, brez očitnega razloga, lahko z izkašljevanjem krvi; - ostra bolečina v prsih, ki se lahko poveča med globokim dihanjem; - huda vrtoглаvica ali omotica; - hitro ali neredno bitje srca; - huda bolečina v trebuhu; Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, kajti nekatere od teh simptomov, kot sta kašelj ali kratka sapa, je mogoče zamenjati za kakšno blažjo motnjo, kot je okužba dihal (npr. "navaden prehlad").	Pljučna embolija
Simptomi se najpogosteje pojavijo na enem očesu: - takojšnja izguba vida ali - neboleča zameglitev vida, ki lahko napreduje v izgubo vida;	Tromboza mrežnične vene (krvni strdek v očesu)
- bolečina, nelagodje, občutek pritiska ali teže v prsnem košu; - občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, roki ali pod prsnico; - polnost, prebavne motnje ali občutek dušenja; - nelagodje v zgornjem delu trupa, ki se širi v hrbet, čeljust, vrat, roko ali želodec; - znojenje, siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje ali omotica; - skrajna šibkost, tesnoba ali kratka sapa; - hitro ali neredno bitje srca.	Srčni infarkt
- nenadna šibkost ali omedlelost obraza, roke ali noge, zlasti na eni strani telesa; - nenadna zmedenost, težave z govorom ali razumevanjem; - nenadna motnja vida na enem ali obeh očesih; - nenadne težave s hojo, omotica, izguba ravnotežja ali koordinacije; - nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega vzroka; - izguba zavesti ali omedlevica, z napadi krčev ali brez njih. Včasih so lahko simptomi možganske kapi kratkotrajni, s skoraj takojšnjim in popolnim okrevanjem; tudi v takšnem primeru morate poiskati nujno zdravniško pomoč, ker obstaja tveganje za ponovno možgansko kap.	Možganska kap

- oteklost in rahla modrikavost uda; - močna bolečina v trebuhu (akutni abdomen).	Krvni strdki, ki zamašijo druge žile
--	--------------------------------------

KRVNI STRDKI V VENI

Kaj se lahko zgodi, če nastane krvni strdek v veni?

- Uporaba kombiniranih hormonskih kontraceptivov je bila povezana z večjim tveganjem za krvne strdke v veni (vensko trombozo). Vendar pa so ti neželeni učinki redki. Najpogosteje se pojavijo v prvem letu uporabe kombiniranega hormonskega kontraceptiva.
- Če krvni strdek nastane v veni noge ali stopala, lahko povzroči globoko vensko trombozo.
- Če krvni strdek potuje iz noge in pride v pljuča, lahko povzroči pljučno embolijo.
- Zelo redko se strdki pojavijo v veni drugega organa, kot je oko (tromboza mrežnične vene).

Kdaj je tveganje za nastanek krvnega strdka v veni največje?

Tveganje za nastanek krvnega strdka v veni je največje v prvem letu prvega jemanja kombiniranega hormonskega kontraceptiva. Tveganje je lahko večje tudi, če znova začnete jemati kombiniran hormonski kontraceptiv (isto ali kakšno drugo zdravilo) po presledku, ki je trajal 4 tedne ali več. Po prvem letu se tveganje zmanjša, a je vedno malenkost večje, kot če ne bi uporabljali kombiniranega hormonskega kontraceptiva.

Ko prenehate jemati zdravilo Drovelis, se tveganje za nastanek krvnega strdka v nekaj tednih vrne na normalno raven.

Kakšno je tveganje za nastanek krvnega strdka?

Tveganje je odvisno od vašega naravnega tveganja za VTE in od vrste kombiniranega hormonskega kontraceptiva, ki ga jemljete.

Na splošno je tveganje za nastanek krvnega strdka v nogi ali pljučih (globoka venska tromboza ali pljučna embolija) pri zdravilu Drovelis majhno.

- Med 10 000 ženskami, ki ne uporabljajo nobenega kombiniranega hormonskega kontraceptiva in niso noseče, se v enem letu krvni strdek pojavi pri približno 2 ženskah.
- Med 10 000 ženskami, ki uporabljajo kombiniran hormonski kontraceptiv, ki vsebuje nizko dozo etinilestradiola (<50 mikrogramov etinilestradiola) v kombinaciji z levonorgestrelom, noretisteronom ali norgestimatom, se v enem letu krvni strdek pojavi pri približno 5 do 7 ženskah.
- Ni še znano, kakšno je tveganje za nastanek krvnega strdka med uporabo zdravila Drovelis v primerjavi s tveganjem med uporabo kombiniranega hormonskega kontraceptiva, ki vsebuje levonorgestrel.
- Tveganje za pojav krvnega strdka je odvisno od vaše osebne zdravstvene preteklosti (glejte "Dejavniki, ki povečujejo tveganje za nastanek krvnega strdka v veni" spodaj)

	Tveganje za nastanek krvnega strdka v enem letu
Ženske, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih tablet in niso noseče	Približno 2 od 10 000 žensk
Ženske, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontracepcijske tablete, ki vsebuje nizko dozo etinilestradiola (<50 mikrogramov etinilestradiola) v kombinaciji z levonorgestrelom, noretisteronom ali norgestimatom	Približno 5-7 od 10 000 žensk
Ženske, ki uporabljajo zdravilo Drovelis	Še ni znano

Dejavniki, ki povečujejo tveganje za nastanek krvnega strdka v veni

Tveganje za nastanek krvnega strdka je z zdravilom Drovelis majhno, vendar pa nekatera stanja to tveganje povečajo. Vaše tveganje je večje:

- če imate zelo prekomerno telesno maso (indeks telesne mase [ITM] več kot 30 kg/m²);
- če je imel kdo od bližnjih družinskih članov krvni strdek v nogi, pljučih ali kakšnem drugem organu v mlajših letih (npr. pred približno 50. letom starosti). V takšnem primeru imate morda dedno motnjo strjevanja krvi;
- če potrebujete kirurški poseg ali če zaradi poškodbe ali bolezni dolgo časa niste na nogah ali če imate nogo v mavcu. Uporabo zdravila Drovelis je lahko treba prekiniti več tednov pred kirurškim posegom ali v času zmanjšane gibljivosti. Če morate prenehati jemati zdravilo Drovelis, zdravnika vprašajte, kdaj ga lahko znova začnete uporabljati.
- z višjo starostjo (zlasti nad 35 let);
- če ste rodili pred manj kot nekaj tedni.

Tveganje za nastanek krvnega strdka je toliko večje, kolikor več takih stanj imate.

Potovanje z letalom (> 4 ure) lahko začasno poveča tveganje za nastanek krvnih strdkov, še zlasti, če imate še kakšne druge naštetje dejavnike.

Pomembno je, da zdravniku poveste, če kaj od naštetega velja za vas, tudi če ste negotovi. Zdravnik bo morda presodil, da je treba uporabo zdravila Drovelis prekiniti.

Zdravniku morate povedati, če se kaj od naštetega med vašo uporabo zdravila Drovelis spremeni, na primer, če se kakšnemu bližnjemu sorodniku pojavi tromboza brez znanega razloga, ali če se močno zredite.

KRVNI STRDKI V ARTERIJI

Kaj se lahko zgodi, če nastane krvni strdek v arteriji?

Tako kot krvni strdek v veni, lahko tudi strdek v arteriji povzroči resne težave. Povzroči lahko npr. srčni infarkt ali možgansko kap.

Dejavniki, ki povečajo tveganje za nastanek krvnega strdka v arteriji

Zavedati se je treba, da je tveganje za srčni infarkt ali možgansko kap zaradi uporabe zdravila Drovelis zelo majhno, a se lahko poveča:

- z naraščanjem starosti (nad približno 35 let);
- **če kadite.** Če uporabljate kombiniran hormonski kontraceptiv, kot je zdravilo Drovelis, je priporočljivo, da prenehate kaditi. Če kajenja ne morete opustiti in ste starejši od 35 let, vam bo zdravnik morda svetoval drugačno vrsto kontracepcije.
- če imate prekomerno telesno maso;
- če imate visok krvni tlak;
- če je imel vaš bližnji sorodnik srčni infarkt ali možgansko kap v mlajših letih (pred približno 50. letom starosti). V takšnem primeru imate morda tudi vi večje tveganje za srčni infarkt ali možgansko kap.
- če imate vi ali kdo od vaših bližnjih sorodnikov visoko koncentracijo maščob v krvi (holesterol ali trigliceride);
- če imate migrene, zlasti migrene z avro;
- če imate težave s srcem (okvaro srčnih zaklopk, motnjo srčnega ritma, ki jo imenujemo atrijska fibrilacija);
- če imate sladkorno bolezen.

Če imate več kot eno od teh stanj ali če je katero od njih posebej hudo, se lahko tveganje za nastanek krvnega strdka še bolj poveča.

Zdravniku morate povedati, če se kaj od naštetega med vašo uporabo zdravila Drovelis spremeni, na primer če začnete kaditi, če se kakšnemu bližnjemu sorodniku pojavi tromboza brez znanega razloga, ali če se močno zredite.

Rak

Pri ženskah, ki jemljejo kombinirane kontracepcijske tablete, so nekoliko pogostejše ugotovili raka dojke, ni pa znano, ali je to dejansko posledica kombiniranih kontracepcijskih tablet. Možno je namreč,

da pri ženskah, ki jemljejo kombinirane kontracepcijske tablete, tumorje pogostejše najdejo zato, ker jih zdravniki pogostejše pregledujejo. Po prenehanju jemanja kombiniranih kontracepcijskih tablet se povečano tveganje postopoma zmanjša. Pomembno je, da si redno pregledujete dojke in če opazite kakršno koli bulico, se morate posvetovati z zdravnikom. Zdravniku morate povedati tudi, če ima kdo od vaših bližnjih sorodnikov raka dojke ali ga je imel kadar koli v preteklosti (glejte poglavje 2 "Kdaj morate biti posebej pozorni pri jemanju zdravila Drovelis").

V redkih primerih so pri uporabnicah kontracepcijskih tablet poročali o benignih (nerakavih) jetrnih tumorjih, v še redkejših primerih pa o malignih (rakavih) jetrnih tumorjih. Če imate nenavadne hude trebušne bolečine, se posvetujte z zdravnikom.

Okužba s humanim papiloma virusom (HPV) povzroča raka materničnega vratu. Zanj so poročali, da se pogostejše pojavlja pri ženskah, ki kontracepcijske tablete jemljejo več kot 5 let, ni pa znano, ali je ta ugotovitev posledica jemanja hormonskih kontraceptivov ali drugih dejavnikov, na primer razlik v spolnem vedenju.

Psihiatrične motnje

Nekatere ženske, ki uporabljajo hormonska kontracepcijska sredstva, vključno z zdravilom Drovelis, so poročale o depresiji ali depresivnem razpoloženju. Depresija je lahko resna in včasih lahko vodi v samomorilne misli. Če se soočate s spremembami razpoloženja in znaki depresije, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Vmesne krvavitve (krvavitve med eno in drugo mesečno krvavitvijo)

Menstruacija se običajno začne med jemanjem belih placebo tablet v pretisnem omotu Drovelis. V prvih nekaj mesecih jemanja zdravila Drovelis se vam lahko pojavijo nepričakovane vmesne krvavitve (krvavitve v dneh, ko ne jemljete tablet s placebo). Ta krvavitve so večinoma blage in običajno ne zahtevajo nobene higienske zaščite. Če takšna krvavitev traja več mesecev ali če se pojavi po nekaj mesecih jemanja zdravila Drovelis, mora zdravnik ugotoviti vzrok krvavitve.

Kaj morate storiti, če se v dneh, ko jemljete tablete s placebo, krvavitev ne pojavi

Če ste vse aktivne rožnate tablete vzeli redno, niste bruhal, niste imeli hude driske in niste jemali nobenih drugih zdravil, je zelo malo verjetno, da ste noseči. Nadaljujte z jemanjem zdravila Drovelis kot običajno.

Če niste pravilno vzeli vseh tablet ali če se pričakovana krvavitev ne pojavi dvakrat zapored, ste morda noseči. Takoj se posvetujte z zdravnikom. Tablete iz naslednjega pretisnega omota začnite jemati samo, če ste prepričani, da niste noseči. Glejte tudi poglavje 3 "Če bruha ali imate hudo drisko" ali poglavje 2 "Druga zdravila in zdravilo Drovelis".

Otroci in mladostnice

Drovelis je indiciran šele po menarhi (prvi menstruaciji).

Druga zdravila in zdravilo Drovelis

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Tudi vsem drugim zdravnikom ali zobozdravnikom, ki vam predpišejo kakršno koli drugo zdravilo (ter farmacevta), povejte, da jemljete zdravilo Drovelis. Povedali vam bodo, če potrebujete dodatno kontracepcijsko metodo (npr. kondome) in, če je potrebno, koliko časa oziroma ali morate spremeniti jemanje drugega zdravila, ki ga potrebujete. Nekatera zdravila lahko vplivajo na raven zdravila Drovelis v krvi in lahko zmanjšajo njegovo učinkovitost pri preprečevanju nosečnosti ali lahko povzročijo nepričakovane krvavitve. Sem sodijo zdravila za zdravljenje:

- epilepsije (npr. barbiturati karbamazepin, fenitoin, primidon, felbamat, okskarbazepin, topiramet)
- tuberkuloze (npr. rifampicin)
- okužb z virusom HIV in virusom hepatitisa C (HCV) (t. i. zaviralci proteaze in nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze, kot so ritonavir, nevirapin, efavirenz)
- glivičnih okužb (npr. griseofulvin)

- visokega krvnega tlaka v krvnih žilah v pljučih (bosentan)

Tudi pripravki rastlinskega izvora s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko ovirajo pravilno delovanje zdravila Drovelis. Če želite med uporabo zdravila Drovelis jemati pripravke rastlinskega izvora s šentjanževko, se pred tem posvetujte z zdravnikom.

Če jemljete zdravila ali pripravke rastlinskega izvora, ki lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Drovelis, morate uporabljati tudi pregradno metodo kontracepcije. Pregradno metodo je treba uporabljati ves čas sočasnega zdravljenja in še 28 dni po zaključku zdravljenja. Če sočasno zdravljenje traja dlje od konca jemanja aktivnih rožnatih tablet v trenutnem pakiranju, je treba bele tablete s placebom zavreči in takoj začeti z naslednjim pakiranjem zdravila Drovelis.

Če je potrebno dolgotrajno zdravljenje z zgoraj omenjenimi zdravili, uporabite nehormonske kontracepcijske metode. Za nasvet se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Drovelis lahko vpliva na učinek drugih zdravil, npr.:

- ciklosporin (zdravilo za zdravljenje zavrnitve presajenega organa);
- lamotrigin (zdravilo za zdravljenje epilepsije).

Kombinacija učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ribavirinom ali brez in tudi kombinacija učinkovin glekaprevir/pibrentasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir lahko pri ženskah, ki jemljejo CHC, ki vsebujejo etinilestradiol, povzročita zvišanje rezultatov krvnih testov delovanja jeter (zvišanje vrednosti jetrnega encima ALT). Zdravilo Drovelis namesto etinilestradiola vsebuje estetrol. Ni znano, ali se zvišanje vrednosti jetrnega encima ALT lahko pojavi pri sočasnem jemanju zdravila Drovelis s temi kombinacijami učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C. Zdravnik vam bo svetoval.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Laboratorijske preiskave

Če morate opraviti kakšno preiskavo krvi ali urina, zdravnika opozorite, da jemljete Drovelis, saj lahko vpliva na izvide nekaterih preiskav.

Zdravilo Drovelis skupaj s hrano in pijačo

To zdravilo lahko vzamete s hrano ali brez nje, z majhno količino vode, če je potrebno.

Nosečnost in dojenje

To zdravilo ne smejo uporabljati ženske, ki so noseče ali menijo, da bi lahko bile noseče.

Če zanosite med jemanjem zdravila Drovelis, ga prenehajte jemati in se posvetujte z zdravnikom.

Če želite zanositi, lahko kadarkoli prenehate z uporabo zdravila Drovelis (glejte poglavje 3 "Če prenehate jemati zdravilo Drovelis").

To zdravilo običajno ni priporočeno za uporabo med dojenjem. Če ga želite jemati tudi med dojenjem, se morate posvetovati z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Drovelis nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Drovelis vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Aktivna rožnata tableta vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Drovelis

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kdaj in kako jemati tablete

Pretisni omot vsebuje 28 tablet: 24 rožnatih tablet z učinkovino (številke 1-24) in 4 bele placebo tablete brez učinkovin (številke 25-28).

Vsakič, ko začnete jemati tablete iz novega pretisnega omota zdravila Drovelis, vzemite aktivno rožnato tableto številka 1 (glejte oznako "Start"). Izmed 7 nalepk z dnevnimi oznakami vzemite tisto, ki se začne z vašim prvim dnevom. Če na primer začnete v sredo, uporabite tisto nalepko z dnevnimi oznakami, ki se začne s "SRE". Prilepite jo v okvir na sprednji strani pretisnega omota na simbolu "⇒". Ime posameznega dneva se bo naravnalo z vrstico tablet. Tako lahko preverite, ali ste vzeli dnevno tableto.

Vsak dan vzemite po eno tableto ob približno istem času, če je potrebno z nekaj vode.

Upoštevajte smer, ki jo kažejo puščice na pretisnem omotu, kar pomeni, da boste najprej jemali aktivne rožnate tablete in potem še bele placebo tablete.

Začetek menstruacije bo v tistih 4 dneh, ko boste jemali bele placebo tablete (tako imenovana odtegnitvena krvavitev). Običajno se menstruacija začne 2 do 4 dni po zaužitju zadnje aktivne rožnate tablete in bo lahko še trajala, ko boste začeli jemati tablete iz naslednjega pretisnega omota.

Tablete iz naslednjega pretisnega omota začnite jemati takoj po zadnji beli placebo tableti, tudi če se vam menstruacija še ni končala. To pomeni, da boste tablete iz novega pretisnega omota vedno začeli jemati na isti dan v tednu in da boste imeli menstruacijo vsak mesec približno iste dneve.

Nekatere uporabnice morda nimajo menstruacije vsak mesec v času jemanja belih tablet. Če ste zdravilo Drovelis jemali vsak dan v skladu s temi navodili, je zelo malo verjetno, da ste noseči.

Začetek jemanja tablet iz prvega pretisnega omota zdravila Drovelis

Če v preteklem mesecu niste uporabljali hormonskega kontraceptiva

Zdravilo Drovelis začnite jemati na prvi dan ciklusa (tj. na prvi dan menstrualne krvavitve). Če začnete jemati zdravilo Drovelis na prvi dan vaše menstruacije, ste takoj zaščiteni pred zanositvijo. Tablete lahko začnete jemati tudi od 2. do 5. dneva ciklusa, a v tem primeru morate v prvih sedmih dneh uporabljati dodatno kontracepcijsko metodo (npr. kondom).

Prehod z drugega kombiniranega hormonskega kontraceptiva, kombiniranega kontracepcijskega nožničnega prstana ali obližev

Če je mogoče začnite jemati zdravilo Drovelis na dan, ki sledi dnevni, ko ste vzeli zadnjo aktivno tableto (zadnjo tableto, ki vsebuje učinkovino) vašega predhodnega kombiniranega hormonskega kontraceptiva, vendar najkasneje na dan, ki sledi zadnjemu dnevni obdobja brez tablet (ali na dan, ki sledi dnevni, ko ste vzeli zadnjo neaktivno tableto vašega predhodnega kombiniranega hormonskega kontraceptiva). Pri prehodu s kombiniranega kontracepcijskega nožničnega prstana ali obližev upoštevajte zdravnikova navodila.

Prehod z zgolj progestagenske zaščite (tablete, ki vsebujejo samo progestagen, injekcije, vsadek ali intrauterini dostavni sistem (IUS), ki sprošča progestagen)

S tablet, ki vsebujejo samo progestagen, lahko preidete kateri koli dan (z vsadka ali IUS na dan njegove odstranitve, z injekcij tedaj, ko bi bil čas za naslednjo), vendar morate v vseh teh primerih prvih sedem dni jemanja tablet Drovelis uporabljati še dodatno pregradno kontracepcijsko metodo (npr. kondom).

Po spontanem splavu ali umetni prekinitvi nosečnosti

Upoštevajte navodila zdravnika.

Po porodu

Zdravilo Drovelis lahko začnete jemati 21. do 28. dan po porodu. Če začnete z jemanjem tablet po 28. dnevu, morate prvih sedem dni jemanja zdravila Drovelis uporabljati dodatno pregradno kontracepcijsko metodo (npr. kondom). Če ste po porodu imeli spolne odnose, morate biti pred (ponovnim) začetkom jemanja zdravila Drovelis prepričani, da niste noseči, oz. morate z jemanjem zdravila Drovelis počakati do naslednje mesečne krvavitve.

Če dojite in želite (ponovno) začeti z jemanjem zdravila Drovelis po porodu

Preberite poglavje "Dojenje.

Če niste prepričani, kdaj začeti z jemanjem zdravila Drovelis, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Drovelis, kot bi smeli

Po zaužitju preveč tablet Drovelis niso poročali o hujših neželenih učinkih.

Če vzamete več tablet hkrati, se lahko pojavi občutek siljenja na bruhanje, bruhanje ali krvavitev iz nožnice. Taka krvavitev se lahko pojavi tudi pri dekletih, ki še nimajo menstruacije in so pomotoma vzele to zdravilo.

Če ste vzeli preveč tablet Drovelis, ali če ugotovite, da je otrok zaužil nekaj tablet, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Drovelis

Zadnje 4 bele tablete v pretisnem omotu so tablete s placebom. Če pozabite vzeti eno od teh tablet, to ne vpliva na zanesljivost zdravila Drovelis. Belo placebo tableto, ki ste jo pozabili vzeti, zavrzite.

Če ste pozabili vzeti aktivno **rožnato tableto** (eno od tablet 1–24 v pretisnem omotu), morate upoštevati naslednja navodila:

- Če s tableto zamujate **manj kot 24 ur**, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo ne zmanjša. Tableto vzemite, takoj ko se spomnite, in nato nadaljujte z jemanjem preostalih tablet ob običajnem času.
- Če s tableto zamujate **več kot 24 ur**, se zanesljivost zaščite pred nosečnostjo lahko zmanjša. Čim večje je število pozabljenih tablet, tem večje je tveganje, da boste zanosili.

Tveganje, da bo zaščita pred nosečnostjo nezadostna, je največje, če pozabite vzeti aktivno rožnato tableto na začetku ali na koncu pretisnega omota. Upoštevajte naslednja navodila (glejte tudi shemo v nadaljevanju tega navodila):

Pozabili ste vzeti več kot eno tableto iz tega pretisnega omota

Posvetujte se z zdravnikom.

Pozabili ste vzeti eno aktivno rožnato tableto v času od 1. do 7. dneva

Pozabljeno tableto vzemite, takoj ko se spomnite, tudi če to pomeni, da morate vzeti dve tableti hkrati. Tablete jemljite ob običajnem času, naslednjih 7 dni pa uporabljajte dodatno kontracepcijsko metodo, npr. kondom. Če ste imeli v tednu, preden ste pozabili tableto, spolni odnos, obstaja možnost, da ste zanosili. V tem primeru se posvetujte z zdravnikom.

Pozabili ste vzeti eno aktivno aktivno tableto v času od 8. do 17. dneva

Pozabljeno tableto vzemite, takoj ko se spomnite, tudi če to pomeni, da boste vzeli dve tableti hkrati. Nato jemljite tablete ob običajnem času. Zaščita pred zanositvijo se ne zmanjša in uporaba dodatne kontracepcijske metode ni potrebna.

Pozabili ste vzeti eno aktivno rožnato tableto v času od 18. do 24. dneva

Izbirate lahko med dvema možnostima:

1. Pozabljeno tableto vzemite, takoj ko se spomnite, tudi če to pomeni, da boste vzeli dve tableti hkrati. Tablete jemljite ob običajnem času. Namesto da bi vzeli bele tablete s placebom, jih

zavržite in takoj začnite z naslednjim pretisnim omotom (dan v tednu, ko začnete jemati tablete iz novega pretisnega omota, ne bo isti).

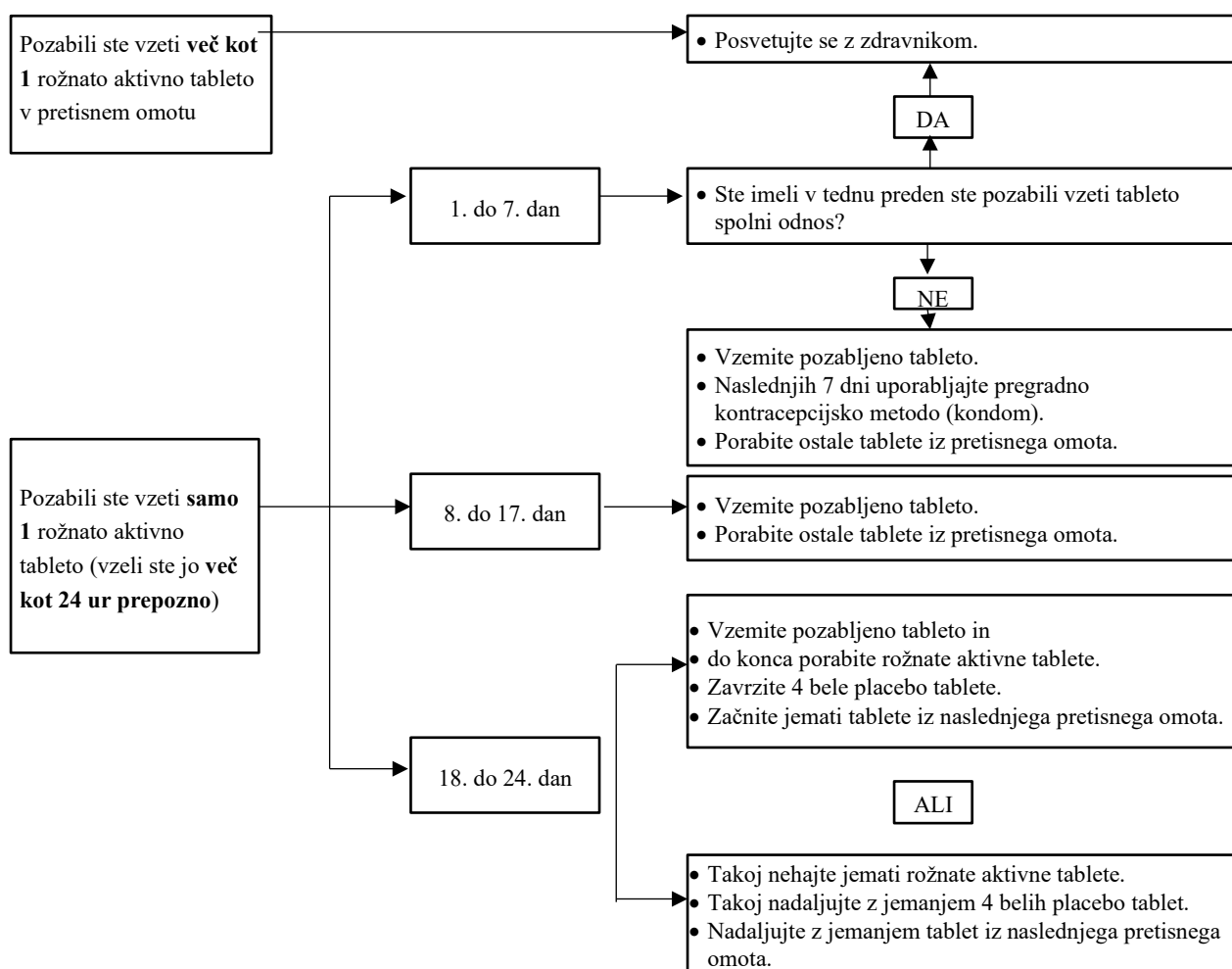
Mesečno krvavitev boste najverjetneje dobili na koncu drugega pretisnega omota – med jemanjem belih placebo tablet– lahko pa se med uporabo drugega pretisnega omota pojavi manjša ali menstruaciji podobna krvavitev.

2. Lahko nehate jemati aktivne rožnate tablete in takoj nadaljujete s 4 belimi tabletami. Preden vzamete bele tablete s placebom, zapišite dan, ko ste pozabili vzeti tableto. Obdobje jemanja placeba ne sme presegati 4 dni. Če želite začeti nov pretisni omot na isti dan v tednu kot običajno, jemljite tablete s placebom manj kot štiri dni.

Če boste upoštevali eno od teh dveh priporočil, boste ostali zaščiteni pred nosečnostjo.

Če ste pozabili vzeti katero koli tableto v pretisnem omotu in se vam v dneh, ko jemljete tablete s placebom krvavitev ne pojavi, obstaja možnost, da ste noseči. Preden začnete jemati tablete iz naslednjega pretisnega omota, se posvetujte z zdravnikom.

Shema: Če ste zamudili z jemanjem aktivnih rožnatih tablet 24 ur ali več



Več kot ena pozabljena tableta v pretisnem omotu

Upoštevajte nasvet zdravnika.

Če bruhate ali imate hudo drisko

Če ste 3-4 ure po zaužitju aktivne rožnate tablete bruhali ali imeli hudo drisko, se učinkovini iz tablete Drovelis morda nista popolnoma absorbirali. To je podobno, kot če bi pozabili vzeti aktivno rožnato tableto. Po bruhanju ali driski, morate čim prej vzeti še eno aktivno rožnato tableto iz rezervnega

pretisnega omota. Če je le mogoče, jo vzemite v 24 urah po tem, kot je običajno. Naslednjo tableto vzemite ob običajnem času. Če to ni mogoče ali je minilo že 24 ur ali več, morate slediti navodilom v poglavju "Če ste pozabili vzeti zdravilo Drovelis".

Odložitev mesečne krvavitve: kaj je potrebno vedeti

Odložitev mesečne krvavitve sicer ni priporočljiva, je pa možna, če ne vzamete belih placebo tablet iz četrte vrste, temveč brez premora nadaljujete z jemanjem tablet Drovelis iz novega pretisnega omota in ga porabite do konca. Med uporabo tega drugega pretisnega omota se vam lahko pojavi blaga krvavitev ali menstruaciji podobna krvavitev. Porabite tablete iz drugega pretisnega omota, vključno s 4 belimi tabletami in nato začnite jemati tablete iz novega pretisnega omota. Preden se odločite za odložitev mesečne krvavitve, se posvetujte z zdravnikom.

Če želite spremeniti datum začetka menstruacije

Če tablete jemljete v skladu z navodili, se vam bo menstruacija začela v dneh jemanja placebo tablet. Če morate ta dan premakniti, zmanjšajte število dni jemanja placebo tablet – ko boste jemali bele placebo tablete – (nikoli pa ga ne smete povečati – 4 je največje število teh dni). Na primer, če začnete jemati placebo tablete na petek in želite ta dan prestaviti na torek (3 dni prej), morate začeti z jemanjem novega pretisnega omota 3 dni prej kot običajno. Morda ne boste imeli nobene krvavitve v skrajšanem času jemanja belih placebo tablet. Med jemanjem naslednjega pretisnega omota boste lahko imeli nekaj krvavih madežev (kapljic ali lis krvi) oziroma boste imeli vmesne krvavitve med jemanjem aktivnih rožnatih tablet.

Če niste prepričani, kako ravnati, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če prenehate jemati zdravilo Drovelis

Zdravilo Drovelis lahko prenehate jemati kadarkoli. Če ne želite zanositi, najprej vprašajte zdravnika o drugih metodah kontracepcije.

Če prenehate jemati zdravilo Drovelis, ker želite zanositi, priporočamo, da počakate do prve naravne menstruacije in šele potem skušate zanositi. Tako boste namreč lažje izračunali rok poroda.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh osebah. Če se pri vas pojavi kateri koli neželen učinek, zlasti, če je resen ali trdovraten, ali če opazite kakršno koli spremembo svojega zdravstvenega stanja, za katero menite, da bi lahko bila posledica jemanja zdravila Drovelis, se posvetujte z zdravnikom.

Povečano tveganje za nastanek krvnih strdkov v venah (venska tromboembolija (VTE)) ali krvnih strdkov v arterijah (arterijska tromboembolija (ATE)) je prisotno pri vseh ženskah, ki jemljejo kombinirane hormonske kontraceptive. Za podrobnejše informacije o različnih tveganjih jemanja kombiniranih hormonskih kontraceptivov glejte poglavje 2, "Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Drovelis".

Naslednje neželene učinke so povezali z uporabo zdravila Drovelis:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 uporabnic)

- motnje in spremembe razpoloženja, zmanjšano zanimanje za spolnost;
- glavobol;
- bolečine v trebuhu, siljemje na bruhanje;
- akne;
- bolečine v dojkah, boleče mesečne krvavitve, krvavitve iz nožnice (med ali zunaj mesečnih krvavitev, močne neredne krvavitve);
- nihanje telesne mase.

Občasni (pojaviijo se lahko pri največ 1 od 100 uporabnic)

- glivična okužba, vaginalna okužba, okužba sečil;
- spremembe apetita (motnje apetita);
- depresija, čustvena motnja, anksiozna motnja, stres, težave s spanjem;
- migrena, omotica, "zbadanje", zaspanost;
- navali vročine;
- trebušna (abdominalna) oteklina, bruhanje, driska;
- izpadanje las, prekomerno potenje (hiperhidroza), suha koža, izpuščaji, otekanje kože;
- bolečine v hrbtu;
- otekle dojke, bulice v dojkah, nenormalne vaginalne krvavitve, bolečine med spolnim odnosom, fibrocistična bolezen dojk (prisotnost ene ali več cist v dojkah), močna mesečna krvavitev, izostanek mesečne krvavitve, motnje mesečnih krvavitev, predmenstrualni sindrom, krč maternice, krvavitev iz nožnice ali maternice, vključno s krvavimi madeži, izcedek iz nožnice, vulvovaginalne motnje (suhost, bolečina, neprijeten vonj, nelagodje);
- utrujenost, otekanje delov telesa, npr. gležnji (edemi), bolečine v prsih, občutek nenormalnosti;
- povečane vrednosti jetrnih encimov, spremembe nekaterih krvnih maščob (lipidov).

Redki (pojaviijo se lahko pri največ 1 od 1000 uporabnic)

- vnetje dojk;
- benigne zadržline v dojkah;
- preobčutljivost (alergija);
- zastajanje tekočine, povečana raven kalija v krvi;
- živčnost;
- pozabljenost;
- suhe oči, zamegljenost vida, okvara vida;
- vrtoglavica;
- visok ali nizek krvni tlak, vnetje vene z nastankom krvnega strdka (tromboflebitis), krčne žile;
- zaprtje, suha usta, prebavne motnje, otekanje ustnic, napenjanje, vnetje črevesja, refluks želodca, nenormalno krčenje črevesja;
- alergijske kožne reakcije, zlato rjave pigmentne pege (kloazma) in druge pigmentacijske motnje, rast dlak po moškem vzorcu, pretirana rast las, kožne bolezni, kot so dermatitis in srbeči dermatitis, prhljaj in mastna koža (seбореja) in druge kožne motnje;
- mišični krči in otekanje sklepov, bolečine in nelagodje;
- bolečine v sečevodu, nenormalen vonj urina;
- nosečnost, ki nastopi zunaj maternice (ektopična nosečnost);
- cista na jajčnikih, povečan spontani tok mleka, bolečine v medenici, razbarvanje dojk, krvavitve med spolnim odnosom, motnje endometrija, obolenje bradavic, nenormalne krvavitve iz maternice;
- nelagodje in splošno slabo počutje, zvišanje telesne temperature, bolečina;
- povišanje krvnega tlaka, spremembe krvnih preiskav (nenormalni testi delovanja ledvic, zvišane vrednosti kalija v krvi, zvišane vrednosti glukoze v krvi, znižane vrednosti hemoglobina, zmanjšane zaloge železa v krvi, kri v urinu);
- škodljivi krvni strdki v venah ali arterijah, na primer:
 - v nogi ali stopalu (npr. globoka venska tromboza)
 - v pljučih (npr. pljučna embolija)
 - srčni infarkt
 - možganska kap
 - manjša kap ali začasni, kapi podobni simptomi, znani kot tranzitorna ishemična ataka (TIA)
 - krvni strdki v jetrih, želodcu/črevesju, ledvicah ali očesu

Verjetnost za nastanek krvnega strdka je lahko večja, če imate še kakšno drugo stanje, ki poveča tveganje. (Za več informacij o stanjih, ki povečajo tveganje za krvne strdke, in o simptomih krvnih strdkov glejte poglavje 2.)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O

neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Drovelis

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Drovelis

Učinkovini sta drospirenon in estetrol.

Ena aktivna rožnata filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg drospirenona in 14,2 mg estetrola v obliki estetrol monohidrata.

Bela placebo tableta ne vsebuje učinkovin.

Pomožne snovi so:

Aktivna rožnata filmsko obložena tableta z učinkovino

Jedro tablete

laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 »Zdravilo Drovelis vsebuje laktozo in natrij«), natrijev karboksimetilškrob (glejte poglavje 2 »Zdravilo Drovelis vsebuje laktozo in natrij«), koruzni škrob, povidon K30, magnezijev stearat (E 470b)

Obloga tablete

hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E 463), smukec (E 553b), olje bombaževega semena, hidroženirano, titanov dioksid (E 171), rdeči železov oksid (E 172)

Bela placebo filmsko obložena tableta

Jedro tablete

laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 »Zdravilo Drovelis vsebuje laktozo in natrij«), koruzni škrob, magnezijev stearat (E 470b)

Obloga tablete

hipromeloza (E 464), hidroksipropilceluloza (E 463), smukec (E 553b), olje bombaževega semena, hidroženirano, titanov dioksid (E 171)

Izgled zdravila Drovelis in vsebina pakiranja

Aktivna filmsko obložena tableta je rožnata, okrogla s premerom 6 mm, na obeh straneh konveksna z logotipom v obliki kapljice, vtisnjenim na eni strani.

Filmsko obložena tableta s placebom je bela do umazano bela, okrogla s premerom 6 mm, na obeh straneh konveksna z logotipom v obliki kapljice, vtisnjenim na eni strani.

Zdravilo Drovelis je na voljo v pretisnih omotih po 28 filmsko obloženih tablet (24 aktivnih rožnatih tablet in 4 bele placebo tablete), pakiranih v kartonskih škatlah. Poleg pretisnega(ih) omota(ov) je v škatli zdravila Drovelis še etui-vrečka za shranjevanje in 1, 3, 6 ali 13 samolepilnih tedenskih nalepk. Število nalepk je odvisno od števila pretisnih omotov.

Velikosti pakiranj: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) in 364 (13 × 28) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Nemčija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.