

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Drovelis 3 mg/14,2 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje rosa aktiv tablett innehåller 3 mg drospirenon och 14,2 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

Varje vit placebotablett innehåller inga aktiva substanser.

Hjälpämne med känd effekt

Varje rosa aktiv tablett innehåller 40 mg laktosmonohydrat.

Varje vit placebotablett innehåller 68 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Den aktiva filmdragerade tabletten är rosa, 6 mm i diameter, rund, bikonvex med en droppformad logotyp präglad på ena sidan.

Den filmdragerade placebotabletten är vit till benvit, 6 mm i diameter, rund, bikonvex med en droppformad logotyp präglad på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oral antikonception.

Vid beslut att förskriva Drovelis ska den enskilda kvinnans aktuella riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Drovelis jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering och administreringssätt

Hur man tar Drovelis

Oral användning.

En tablett ska tas dagligen under 28 dagar i följd. Tabletterna måste tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt, vid behov tillsammans med lite vätska, i den ordning som anges på blisterkartan. Varje karta

börjar med 24 rosa aktiva tabletter, följt av 4 vita placebotabletter. Nästa karta ska påbörjas dagen efter den sista tabletten i föregående karta.

Klistermärken markerade med veckans sju dagar tillhandahålls, och klistermärke med relevant veckodag ska fästas på tablettblisterkartan för att visa när den första tabletten har tagits.

En bortfallsblödning startar vanligtvis på dag 2–3 dagar efter att de vita placebotabletterna påbörjats och behöver inte ha upphört när nästa karta påbörjas. Se även under ”Kontroll av menstruationscykeln” i avsnitt 4.4.

Hur man påbörjar behandling med Drovelis

- *Ingen hormonell preventivmetod har använts (under den senaste månaden)*

Den första tabletten ska tas på dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (dvs. på menstruationens första dag). Om man gör så behövs inget kompletterande skydd.

Om den första tabletten tas på dag 2 till 5 av kvinnans menstruation, kommer detta läkemedel inte att vara effektivt förrän efter de första 7 på varandra följande dagarna då rosa aktiva tabletter tagits.

Därför måste även en tillförlitlig barriärmetod, t.ex. kondom, användas under de första 7 dagarna.

Möjligheten till graviditet ska beaktas innan behandling med Drovelis påbörjas.

- *Byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerade p-piller, vaginalring eller p-plåster)*

Kvinnan ska helst starta med Drovelis dagen efter den sista aktiva tabletten (den sista tabletten som innehåller aktiva substanser) från hennes senaste kombinerade p-piller, men allra senast dagen efter den tablettfria perioden (eller placebotablett-perioden) från hennes senaste kombinerade p-piller.

Om en vaginalring eller ett p-plåster har använts, ska kvinnan helst börja använda Drovelis samma dag som ringen eller plåstret tas bort, men senast när nästa insättning/applicering skulle ha ägt rum.

- *Byte från en metod med enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller från en gestagenfrisättande hormonspiral*

Kvinnan kan byta vilken dag som helst från minipiller (från ett implantat eller en hormonspiral samma dag som den tagits ut, från ett injektionspreparat samma dag som nästa injektion skulle ha getts) men ska i samtliga dessa fall rekommenderas att använda en kompletterande barriärmetod tills hon tagit tabletter dagligen 7 dagar i följd.

- *Efter abort i första trimestern*

Kvinnan kan börja omedelbart. Om hon gör det behövs inget kompletterande skydd.

- *Efter förlossning eller abort i andra trimestern*

Kvinnor ska rekommenderas att börja mellan 21 och 28 dagar efter förlossningen eller abort i andra trimestern. Vid senare start ska kvinnan rekommenderas att använda en kompletterande barriärmetod under de första 7 dagarna. Om kvinnan redan har haft samlag, måste graviditet uteslutas innan p-pilleranvändningen påbörjas eller så ska kvinnan invänta sin första menstruation.

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Glömd tablett

Vita placebotabletter från sista raden i blisterkartan kan bortses från. De ska dock kasseras för att undvika oavsiktlig förlängning av placebotablett-fasen.

Följande rekommendationer gäller endast **glömda rosa aktiva tabletter**:

Om det har gått **mindre än 24 timmar** sedan rosa aktiv tablett skulle ha tagits, är skyddet mot graviditet inte nedsatt. Kvinnan ska ta tabletten så snart som möjligt och efterföljande tabletter ska tas vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått **mer än 24 timmar** sedan rosa aktiv tablett skulle ha tagits, kan graviditetsskyddet vara nedsatt. Glömda tabletter kan hanteras med hjälp av följande två grundregler:

1. Det rekommenderade intervallet med hormonfria tabletter är 4 dagar, tablettintag får aldrig avbrytas längre än 4 dagar.
2. Sju dagars oavbrutet intag av rosa, aktiva tabletter krävs för att uppnå adekvat hämning av hypotalamus-hypofys-ovarial-axeln.

Därför kan följande rekommendationer ges i klinisk praxis:

Dag 1–7

Kvinnan ska ta den senast glömda tabletten så snart som möjligt, även om det innebär att hon tar två tabletter samtidigt. Hon fortsätter därefter att ta tabletterna vid ordinarie tidpunkt. En barriärmetod som kondom ska dessutom användas tills hon tagit rosa aktiva tabletter dagligen 7 dagar i följd. Om kvinnan har haft samlag under de föregående 7 dagarna, ska möjligheten av en graviditet beaktas. Ju fler tabletter som har glömts och ju närmare fasen med placebotabletter, desto högre är risken för graviditet.

Dag 8–17

Kvinnan ska ta den senast glömda tabletten så snart som möjligt, även om det innebär att hon tar två tabletter samtidigt. Hon fortsätter därefter att ta tabletterna vid ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att kvinnan tagit tabletterna korrekt de 7 föregående dagarna innan den första glömda tabletten, behövs inget kompletterande skydd. Om hon har glömt fler än 1 tablett ska hon dock rådask att använda kompletterande skydd tills hon har tagit en rosa aktiv tablett dagligen 7 dagar i följd.

Dag 18–24

Risken för minskad tillförlitlighet är överhängande på grund av den kommande fasen med placebotabletter. Genom att anpassa schemat för tablettintag kan man dock fortfarande förhindra att graviditetsskyddet försämras. Följer man något av följande två alternativ behövs därför inget kompletterande skydd, under förutsättning att kvinnan tagit alla tabletter korrekt de 7 sista dagarna före den första glömda tabletten. Om så inte är fallet, bör det första alternativet följas och kompletterande skydd ska även användas tills kvinnan tagit rosa, aktiva tabletter dagligen 7 dagar i följd.

1. Kvinnan ska ta den senast glömda tabletten så snart som möjligt, även om det innebär att hon tar två tabletter samtidigt. Hon fortsätter därefter att ta tabletterna vid ordinarie tidpunkt tills alla rosa aktiva tabletter har tagits. De 4 vita placebotabletterna från sista raden ska kasseras. Nästa blisterkarta ska påbörjas med en gång. Kvinnan kommer sannolikt inte att få någon bortfallsblödning förrän alla rosa aktiva tabletter från den andra kartan har tagits, men hon kan få en stänksblödning eller genombrottsblödning under tiden då hon tar rosa aktiva tabletter.
2. Kvinnan kan också rådask att avbryta intaget av rosa aktiva tabletter från den aktuella blisterkartan. Hon ska därefter ta vita placebotabletter från sista raden i upp till 4 dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa blisterkarta.

Om kvinnan har glömt att ta tabletter och därefter inte får någon bortfallsblödning under fasen med placebotabletter, ska möjligheten av en graviditet beaktas.

Råd vid gastrointestinala besvär

Vid svåra gastrointestinala besvär (t.ex. kräkningar eller diarré) kan upptaget av de aktiva substanserna vara ofullständigt och kompletterande preventivmedel ska användas. Vid kräkningar inom 3–4 timmar efter intag av en rosa aktiv tablett ska en ny (ersättande) tablett tas så snart som möjligt. Den nya rosa aktiva tabletten ska om möjligt tas inom 24 timmar från den vanliga tiden då tabletten skulle tagits. Om mer än 24 timmar har passerat, är råden om glömda tabletter som ges i avsnitt 4.2 ”Glömd tablett” tillämpliga. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för tablettintag, måste hon ta den/de extra rosa aktiva tabletten/erna från en annan blisterkarta.

Hur man skjuter upp en bortfallsblödning

För att förskjuta menstruationen ska kvinnan fortsätta med en ny blisterkarta med Drovelis utan att ta de vita placebotabletterna från den pågående kartan. Förskjutningen kan pågå så länge som önskas ända tills de rosa aktiva tabletterna på den nya kartan är slut. Under förskjutningen kan kvinnan få en genombrottsblödning eller stänklödning. Efter perioden med placebotabletter återgår man till normalt intag av Drovelis.

För att förskjuta sina menstruationer till en annan veckodag än kvinnan är van vid med sitt nuvarande schema, kan hon ges rådet att förkorta nästkommande period med placebotabletter med så många dagar hon vill. Ju kortare intervallet är, desto större är risken att bortfallsblödningen uteblir och att hon får en genombrottsblödning eller stänklödning under den tid då tabletter från nästa karta tas (precis som vid förskjutning av menstruationen).

Särskilda populationer

Äldre

Drovelis är inte indicerat efter menopaus.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på tillgängliga data är Drovelis kontraindicerat hos kvinnor med svår njursvikt (se avsnitt 4.3).

Drovelis rekommenderas inte till kvinnor med måttlig nedsatt njurfunktion.

Ingen dosjustering krävs för Drovelis hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

En studie för att utvärdera effekten av leversjukdom på farmakokinetiken för estetrol presenteras i avsnitt 5.2. Studieresultaten indikerar att ökningen i plasmaexponering av estetrol hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) jämfört med patienter med normal leverfunktion kan vara av klinisk relevans.

Baserat på tillgängliga data är Drovelis kontraindicerat till kvinnor med allvarlig leversjukdom så länge leverfunktionsvärdena inte har återgått till det normala (se avsnitt 4.3).

Baserat på tillgängliga data krävs ingen dosjustering för Drovelis hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet för Drovelis efter menarke har fastställts för ungdomar under 18 års ålder. Den antikonceptiva effekten förväntas vara densamma hos ungdomar efter menarke jämfört med användare 18 år och äldre. För närvarande tillgängliga säkerhets- och effektdata beskrivs i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2.

Det finns ingen relevant användning av Drovelis hos ungdomar före menarke.

4.3 Kontraindikationer

Då inga epidemiologiska data ännu finns tillgängliga för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller estetrol, anses kontraindikationerna för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller etinylestradiol tillämpliga också vid användning av Drovelis. Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd skulle uppträda för första gången under användning av Drovelis, ska behandlingen omedelbart avslutas.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - VTE – pågående VTE (som behandlas med antikoagulantia) eller anamnes på VTE (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [LE]).
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. - aktiverat protein C (APC)-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist.
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4).

- Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - ATE – pågående ATE, anamnes på ATE (t.ex. hjärtinfarkt) eller prodromala tillstånd (t.ex. angina pectoris).
 - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromala tillstånd (t.ex. transitorisk ischemisk attack [TIA]).
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant).
 - Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen.
 - Hög risk för arteriell tromboembolism på grund av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller förekomsten av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - svår hypertoni
 - svår dyslipoproteinemi.
- Förekomst av eller anamnes på allvarlig leversjukdom, så länge levervärdena inte har normaliserats.
- Svår njurinsufficiens eller akut njursvikt.
- Förekomst av eller anamnes på levertumör (benign eller malign).
- Känd eller misstänkt könshormonberoende malignitet (t.ex. i könsorganen eller bröstet).
- Odiagnostiserad vaginal blödning.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Speciella varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av något av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Drovelis diskuteras med kvinnan innan hon bestämmer sig för att använda Drovelis.

I händelse av försämring eller en första uppkomst av dessa tillstånd eller riskfaktorer, bör kvinnan rådask att kontakta sin läkare för att ta ställning till om användningen av Drovelis bör avbrytas. Alla data som presenteras nedan är baserade på epidemiologiska data från användning av kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller etinylestradiol. Drovelis innehåller estetrol. Eftersom inga epidemiologiska data finns tillgängliga ännu för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller estetrol, bedöms varningarna vara tillämpliga vid användning av Drovelis.

I händelse av misstänkt eller bekräftad VTE eller ATE måste användningen av kombinerade hormonella preventivmedel avbrytas. Om behandling med antikoagulantia påbörjas, ska adekvata alternativa icke-hormonella preventivmedel sättas in på grund av den teratogena effekten av antikoagulantia-behandling (kumariner).

Cirkulationsrubbingar

Risk för VTE

Användning av kombinerade hormonella preventivmedel ökar risken för VTE jämfört med ingen användning. **Produkter som innehåller etinylestradiol i låg dos (< 50 mikrogram etinylestradiol) i kombination med levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Risken med Drovelis jämfört med dessa produkter med lägre risk är ännu inte känd. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med kombinerade hormonella preventivmedel, hur hennes riskfaktorer påverkar denna risk samt att hennes risk för VTE är störst under det första årets användning.**

Det finns också vissa belägg för att risken ökar när ett kombinerat hormonellt preventivmedel sätts in igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.

Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period av ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

Epidemiologiska studier med kvinnor som använder låg dos av kombinerade hormonella preventivmedel (< 50 mikrogram etinylestradiol) har visat att av 10 000 kvinnor kommer mellan 6 och 12 att utveckla VTE under ett år.

Man uppskattar¹ att av 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller etinylestradiol och drospirenon kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under ett år. Detta kan jämföras med cirka 6² av 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

Risken för VTE med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller estetrol och drospirenon jämfört med risken för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel i låg dos är ännu inte känd.

Antalet fall av VTE per år med kombinerade hormonella preventivmedel med låg dos är färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller efter förlossning.

VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats inträffa i andra blodkärl, t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer, hos de som använder kombinerade hormonella preventivmedel.

Riskfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos de som använder kombinerade hormonella preventivmedel kan öka avsevärt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om multipla riskfaktorer föreligger (se tabell 1).

Drovelis är kontraindicerat om kvinnan har multipla riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venös trombos (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk bedöms vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte ordinerats (se avsnitt 4.3).

Tabell 1: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (kroppsmasseindex [body mass index, BMI] över 30 kg/m ²).	Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Det är särskilt viktigt att beakta ifall det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, kirurgiska ingrepp i benen eller bäckenet, neurokirurgi eller större trauma.	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av p-piller (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet.

¹Dessa incidenser uppskattades från den totala mängden epidemiologiska studiedata, med användning av relativa risker för de olika produkterna jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

² Mittpunkt inom intervallet 5–7 per 10 000 kvinnor per år, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med icke-användning på cirka 2,3 till 3,6

Obs! tillfällig immobilisering inklusive flygresor > 4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer.	Antitrombotisk behandling ska övervägas om Drovelis inte har satts ut i förväg.
Positiv hereditet (någon förekomst av venös tromboemboli hos syskon eller förälder, speciellt i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE.	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellanemi.
Stigande ålder.	I synnerhet över 35 års ålder.

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer eller ytlig tromboflebit för uppkomst eller progression av venös trombos.

Den ökade risken för tromboemboli vid graviditet och i synnerhet 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om "Graviditet och amning", se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (DVT och PE)

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på DVT kan omfatta:

- ensidig svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns när du står eller går
- ökad värme i det drabbade benet; röd eller missfärgad hud på benet.

Symtom på PE kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning;
- plötslig hosta som kan vara förknippad med hemoptys
- kraftig bröstsmärta;
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Vissa av dessa symtom (t.ex. andfåddhet, hosta) är icke-specifika och kan misstolkas som vanligare eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta: plötslig smärta, svullnad och lätt blåmissfärgning av en extremitet.

Om ocklusion uppkommer i ögat kan symptomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synbortfall. Ibland kan synbortfall ske nästan omedelbart.

Risk för ATE

Epidemiologiska studier har visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboemboli (hjärtinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. TIA, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Riskfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell 2).

Drovelis är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller multipla riskfaktorer för ATE som innebär att hon löper hög risk för arteriell trombos (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk bedöms vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte ordinerats (se avsnitt 4.3).

Tabell 2: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder.	I synnerhet över 35 års ålder.
Rökning.	Kvinnor ska avrådas från att röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka bör starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni.	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²).	Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv hereditet (någon förekomst av arteriell tromboemboli hos syskon eller förälder, speciellt i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän.	En ökad frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl till att omedelbart avbryta användandet.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådats att omedelbart söka läkare och informera sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, arm eller ben, speciellt på ena sidan av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga svårigheter att se med ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan krampanfall.

Tillfälliga symtom tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan omfatta:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck över eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar ut i ryggen, käken, halsen, armen, magen

- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller känsla av kvävning
- svettningar, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Tumörer

Vissa epidemiologiska studier har indikerat en ökad risk för livmoderhalscancer vid långtidsanvändning (> 5 år) av kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller etinylestradiol. Det råder dock fortfarande oenighet om i vilken utsträckning dessa resultat kan tillskrivas de samvarierande effekterna av t.ex. sexualvanor och humant papillomavirus (HPV).

Vid användning av mer högdoserade kombinerade hormonella preventivmedel (50 mikrogram etinylestradiol) minskar risken för endometrie- och ovarialcancer. Huruvida detta även gäller kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller estetrol återstår att bevisa.

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade att kvinnor som använder kombinerade p-piller med etinylestradiol löper en något ökad relativ risk (RR = 1,24) att få bröstcancer. Den förhöjda risken försvinner gradvis under de närmaste 10 åren efter avslutad behandling med kombinerade hormonella preventivmedel. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 år, är det ökade antalet fall av diagnostiserad bröstcancer hos kvinnor som använder eller nyligen har använt kombinerade hormonella preventivmedel litet i förhållande till den totala risken för bröstcancer. Bröstcancer som diagnostiserats hos dem som någon gång använt dessa preventivmedel har en tendens att vara mindre kliniskt avancerade än hos dem som aldrig använt dessa preventivmedel. Det observerade mönstret av ökad risk kan bero på en tidigare bröstcancerdiagnos hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel, biologiska effekter av kombinerade hormonella preventivmedel eller en kombination av båda.

I sällsynta fall har godartade levertumörer och, ännu mer sällsynt, maligna levertumörer rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör ska därför övervägas som differentialdiagnos då kraftig smärta i bukens övre del, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel.

Hepatit C

Under kliniska studier med patienter som behandlades för hepatit C-virus-infektion (HCV-infektion) med läkemedel som innehöll ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin, var ALAT-förhöjningar på mer än 5 gånger den övre normalvärdesgränsen signifikant mer frekvent förekommande hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol så som kombinerade hormonella preventivmedel. Dessutom observerades ALAT-förhöjningar även hos kvinnor som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och som använde läkemedel innehållande etinylestradiol, t.ex. kombinerade hormonella preventivmedel. Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener, men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Se även avsnitt 4.5.

Andra tillstånd

Gestagenkomponenten i Drovelis, drospirenon, är en aldosteronantagonist med kaliumsparande egenskaper. I de flesta fall förväntas ingen ökning av kaliumnivåerna. I en klinisk studie med drospirenon ökade emellertid kaliumnivåerna i serum något, men inte signifikant, under intag av 3 mg drospirenon under 14 dagar hos vissa patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion och samtidig användning av kaliumsparande läkemedel. Det rekommenderas därför att serumkalium kontrolleras under den första behandlingscykeln med Drovelis hos patienter med njurinsufficiens och ett serumkalium före behandling inom det övre referensintervallet, i synnerhet vid samtidig användning av kaliumsparande läkemedel. Se även avsnitt 4.5.

Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller hereditet för detta, kan löpa en ökad risk att få pankreatit vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel.

Även om mindre ökningsar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, är kliniskt relevanta ökningsar sällsynta. Något samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och klinisk hypertoni har inte fastställts. Om en kliniskt signifikant blodtrycksökning utvecklas vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel, bör användningen avbrytas och hypertoni behandling initieras. När det bedöms lämpligt kan behandlingen med kombinerade hormonella preventivmedel återupptas, om blodtrycket normaliserats med blodtrycksmedicinering.

Följande tillstånd har rapporterats uppträda eller förvärras både under graviditet och vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel, men bevisen för ett samband med kombinerade hormonella preventivmedel är ofullständiga: ikterus och/eller pruritus i samband med kolestas, bildning av gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otoskleros-relaterad hörselnedsättning.

Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem. Akuta eller kroniska rubbningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med kombinerade hormonella preventivmedel tills levervärdena har normaliserats. Vid recidiv av kolestatisk ikterus, som först uppträtt under graviditet eller vid tidigare användning av könshormoner, ska behandlingen med kombinerade hormonella preventivmedel avbrytas.

Även om kombinerade hormonella preventivmedel kan ha en effekt på perifer insulinresistens och glukostolerans, finns inga belägg för att den terapeutiska regimen hos diabetiker som använder kombinerade hormonella preventivmedel i lågdos (innehållande < 50 mikrogram etinylestradiol) behöver ändras. Kvinnor med diabetes ska emellertid observeras noggrant vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel, särskilt i tidigt stadie av behandlingen.

Försämring av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom och ulcerös kolit har rapporterats vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta sin läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, även direkt efter inledd behandling.

Kloasma kan ibland förekomma, särskilt hos kvinnor med anamnes på kloasma under graviditet. Kvinnor med en tendens till kloasma ska undvika solbestrålning och ultraviolett strålning när de använder kombinerade hormonella preventivmedel.

Läkarundersökning/konsultation

Innan Drovelis sätts in eller sätts in på nytt ska en fullständig anamnes tas (inklusive hereditet) och graviditet måste uteslutas. Blodtrycket ska tas och en medicinsk undersökning ska utföras baserad på kontraindikationer (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venös och arteriell trombos, inklusive risken med Drovelis jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtom på VTE och ATE, kända riskfaktorer och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos. Kvinnan bör också uppmanas att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa de råd som ges där. Hur ofta kvinnan bör komma på kontroll och vilka undersökningar som bör utföras baseras på etablerad klinisk praxis och anpassas till den enskilda kvinnan.

Kvinnor ska upplysas om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot infektioner med humant immunbristvirus (HIV) och/eller förvärvat immunbristsyndrom (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) eller andra sexuellt överförda sjukdomar.

Minskad effekt

Effekten av kombinerade hormonella preventivmedel kan minska vid t.ex. glömda tabletter (se avsnitt 4.2), gastrointestinala besvär under intag av rosa aktiva tabletter (se avsnitt 4.2) eller vid samtidigt intag av läkemedel (se avsnitt 4.5).

Kontroll av menstruationscykeln

Vid behandling med alla kombinerade hormonella preventivmedel kan mellanblödningar (stänksblödning eller genombrottsblödning) förekomma, särskilt under de första månaderna av behandlingen. Därför är det meningsfullt att utvärdera oregelbundna blödningar först efter en anpassningstid på cirka tre cykler. Mellanblödningar eller stänksblödning förekom hos 14 till 20 % av kvinnorna som använde Drovelis. De flesta av dessa episoder avsåg endast stänksblödning.

Om mellanblödningarna kvarstår eller om de uppträder efter tidigare regelbundna menstruationscykler, bör man överväga icke-hormonella orsaker och vidta lämpliga diagnostiska åtgärder för att utesluta malignitet eller graviditet. Dessa kan omfatta skrapning av livmodern.

Hos en liten andel av kvinnorna (6–8 %) kan bortfallsblödning utebli under placebotablett-fasen. Om bortfallsblödning uteblir och Drovelis har tagits enligt instruktionerna som beskrivs i avsnitt 4.2, är det inte troligt att kvinnan är gravid. Om kvinnan däremot inte använt Drovelis enligt instruktionerna eller om två bortfallsblödningar uteblir efter varandra, måste graviditet uteslutas innan behandling med Drovelis kan fortsätta.

Laboratorietester

Användning av preventivmedel med hormoner kan påverka vissa laboratorietester, inklusive biokemiska parametrar för lever-, tyreoida-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av (bärrar)proteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin (CBG) och lipid/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Dessa förändringar ligger vanligtvis inom normalområdet. Drospirenon orsakar en ökning av aktiviteten i plasmarenin och plasmaaldosteron, vilket induceras av dess svaga anti-mineralkortikoida aktivitet

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktos-malabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Kontrollera förskrivningsinformationen (produktresumén) för övriga läkemedel som används för att identifiera potentiella interaktioner.

Farmakokinetiska interaktioner

Påverkan av andra läkemedel på Drovelis

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, vilket leder till ökad clearance av könshormoner, vilket kan leda till genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt.

- Hantering

Enzyminduktion kan inträffa efter ett par dagars behandling. Maximal enzyminduktion observeras generellt inom några veckor. Efter att läkemedelsbehandlingen har avbrutits kan enzyminduktion fortgå i ca 4 veckor.

- Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel ska tillfälligt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod utöver det kombinerade hormonella preventivmedlet. Barriärmetoden måste

användas under hela tiden som den samtidiga läkemedelsbehandlingen pågår och under 28 dagar efter dess utsättande. Om den samtidiga läkemedelsbehandlingen fortsätter efter det att de aktiva rosa tablettorna tagit slut i förpackningen med kombinerade hormonella preventivmedel, måste de vita placebotabletterna slängas och nästa förpackning påbörjas direkt.

- *Långvarig behandling*

Hos kvinnor som får långtidsbehandling med läkemedel med aktiva substanser som inducerar leverenzymen bör en annan pålitlig, icke-hormonell preventivmetod rekommenderas.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Läkemedel som ökar clearance av kombinerade hormonella preventivmedel (enzyminduktion), t.ex.: barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och HIV-läkemedel (t.ex. ritonavir, nevirapin och efavirenz) och eventuellt även felbammat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramidat och produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Läkemedel med varierande effekt på clearance av kombinerade hormonella preventivmedel:

Vid samtidig administrering med kombinerade hormonella preventivmedel kan många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer med HCV-hämmare, öka eller minska plasmakoncentrationerna av östrogener och gestagener. Effekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Därför ska forskrivningsinformationen för samtidig behandling med HIV/HCV-läkemedel kontrolleras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella relaterade rekommendationer. Vid tveksamhet ska ett ytterligare preventivmedel i form av en barriärmetod användas av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas.

Läkemedel som minskar clearance av kombinerade hormonella preventivmedel (enzymhämmare):

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är fortfarande okänd. Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationerna av östrogener eller gestagener eller båda.

- *Potentiella interaktioner med drospirenon*

I en flerdosstudie med en kombination av drospirenon (3 mg/dag) och etinylestradiol (0,02 mg/dag) ökade samtidig administrering av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol i 10 dagar ytan under kurvan under en 24-timmarsperiod (Area Under Curve, AUC_(0-24 timmar)) för drospirenon (och etinylestradiol) 2,7-faldigt (respektive 1,4-faldigt).

- *Potentiella interaktioner med estetrol*

Estetrol glukuroniseras huvudsakligen av UDP-glukuronosyltransferas (UGT) 2B7-enzym (se avsnitt 5.2 "Farmakokinetiska egenskaper"). Ingen kliniskt relevant interaktion observerades med estetrol och den starka UGT-hämmaren valproinsyra.

Påverkan av Drovelis på andra läkemedel

Orala preventivmedel kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser. Följaktligen kan plasma- och vävnadskoncentrationer antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Baserat på *in vitro*-hämningsstudier och *in vivo*-interaktionsstudier på kvinnliga frivilliga försökspersoner som använde omeprazol, simvastatin och midazolam som markörs substrat är en interaktion mellan drospirenon i doser om 3 mg och metabolismen av andra aktiva substanser osannolik.

Baserat på *in vitro*-hämningsstudier är det osannolikt att estetrol i Drovelis interagerar med andra aktiva substansers metabolism.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning med HCV-läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, kan öka risken för ALAT-förhöjningar hos kvinnor som använder läkemedel som innehåller etinylestradiol såsom kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.4). Kvinnor som använde läkemedel innehållande andra östrogener än etinylestradiol hade en ALAT-förhöjning liknande de som inte fått några östrogener, men på grund av det begränsade antalet kvinnor som tar dessa andra östrogener bör försiktighet iaktas vid samtidig administrering med kombinationsbehandlingen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin och även behandlingen glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.4).

Hos patienter utan nedsatt njurfunktion visade samtidig användning av drospirenon och angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) ingen signifikant effekt på serumkalium. Samtidig användning av Drovelis och aldosteronantagonister eller kaliumsparande diuretika har dock inte studerats. I detta fall ska serumkalium testas under den första behandlingscykeln. Se även avsnitt 4.4.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Drovelis är inte indicerat under graviditet.

Om graviditet inträffar under behandling med Drovelis, måste behandlingen omedelbart avbrytas.

Det finns begränsad mängd data från användningen av Drovelis hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Baserat på erfarenhet från djur kan skadliga effekter på grund av hormonell verkan av de aktiva substanserna inte uteslutas.

Den ökade risken för VTE efter förlossning ska beaktas vid återinsättning av Drovelis (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Små mängder av preventivmedel i form av steroidhormoner och/eller deras metaboliter utsöndras i bröstmjölken och kan påverka barnet.

Amningen kan påverkas av kombinerade hormonella preventivmedel, eftersom de kan reducera mängden bröstmjolk och även påverka dess sammansättning. Därför ska kombinerade hormonella preventivmedel inte rekommenderas förrän den ammande kvinnan helt har avvant barnet. En alternativ preventivmetod ska föreslås till kvinnor som önskar amma.

Fertilitet

Drovelis är indicerat som oralt preventivmedel. För information om återgång till fertilitet, se avsnitt 5.1.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Drovelis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna med Drovelis är metrorragi (4,3 %), huvudvärk (3,2 %), akne (3,2 %), vaginal blödning (2,7 %) och dysmenorré (2,4 %).

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar som har identifierats anges nedan (se tabell 3).

Alla biverkningar är listade enligt MedDRA:s organklass och frekvens; vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tabell 3: Lista över biverkningar

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer		Svampinfektion Vaginal infektion Urinvägsinfektion	Mastit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			Fibroadenom i bröstet
Immunsystemssjukdomar			Överkänslighet
Metabolism och nutrition		Aptitrubbing	Hyperkalemi Vätskeretention
Psykiatriska sjukdomar	Humörstörningar och -rubbingar ⁽¹⁾ Rubbing av libido	Depression ⁽²⁾ Ångestsjukdom ⁽³⁾ Sömnlöshet Känslomässig störning ⁽⁴⁾ Stress	Nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Migrän Yrsel Parestesi Somnolens	Amnesi
Ögon			Nedsatt syn Dimsyn Torra ögon
Sjukdomar i öron och balansorgan			Yrsel
Vaskulära sjukdomar		Värmevallningar	Hypertoni Ventrombos Tromboflebit Hypotoni Åderbräck
Magtarmkanalen	Buksmärta Illamående	Utspänd buk Kräkningar Diarré	Gastroesofageal refluxsjukdom Kolit Motilitetsrubbingar i mag-tarmkanalen Förstoppning Dyspepsi Flatulens Muntorrhet Läppsvullnad

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Akne	Alopeçi Hyperhidros ⁽⁵⁾ Hudbesvär ⁽⁶⁾	Dermatit ⁽⁷⁾ Pigmentstörning ⁽⁸⁾ Hirsutism Seborré Klåda Svullnad i ansiktet Urtikaria Hudmissfärgning
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta	Muskelspasmer Obehag i extremiteter Ledsvullnad Smärta i extremitet
Njur- och urinvägssjukdomar			Blåsspasm Onormal urinlukt
Tillstånd under graviditet, puerperium och perinatalperiod			Utomkvedshavandeskap
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	Bröstsmärta Metrorragi Vaginal blödning Dysmenorré Menorragi	Onormal bortfallsblödning ⁽⁹⁾ Bröstsvullnad Vulvovaginal sjukdom ⁽¹⁰⁾ Vaginal flytning Premenstruellt syndrom Knöl i bröstet ⁽¹¹⁾ Livmoderspasm Livmoderblödning Menometrorragi Dyspareuni	Ovarialcysta Amningssvårigheter Endometriesjukdom Dysfunktionell livmoderblödning Bäckensmärta Bröstvårtsbesvär Missfärgning av bröstet Blödning vid samlag
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe		Trötthet Ödem Bröstsmärta Känsla att vara onormal	Sjukdomskänsla ⁽¹²⁾ Smärta Hypertermi
Utredningar	Pendlande vikt	Ökat leverenzym Onormala lipider	Förhöjt blodtryck Onormalt njurfunktionstest Förhöjt kalium i blodet Förhöjt blodglukos Minskat hemoglobin Minskat serumferritin Blod i urinen

⁽¹⁾ inklusive känslomässiga utbrott, ilska, euforiskt humör, irritabilitet, förändrat humör och humörsvängningar

⁽²⁾ inklusive nedstämdhet, depressionssymtom, gråtfärdighet och depression

⁽³⁾ inklusive agitation, ångest, generaliserat ångestsyndrom och panikattack

⁽⁴⁾ inklusive känslomässig störning, känslomässig upprördhet och gråt

⁽⁵⁾ inklusive nattsvettningar, hyperhidros och kallsvettningar

⁽⁶⁾ inklusive torr hud, utslag och hudsvullnad

⁽⁷⁾ inklusive dermatit och eksem

⁽⁸⁾ inklusive kloasma och hyperpigmentering av huden

⁽⁹⁾ inklusive onormal bortfallsblödning, amenorré, menstruationsrubbning, oregelbunden menstruation, oligomenorré och polymenorré

(¹⁰) dålig lukt från vagina, vulvovaginalt obehag, vulvovaginal torrhet, vulvovaginal smärta, vulvovaginal klåda och vulvovaginal sveda

(¹¹) inklusive knöl i bröstet och fibrocystisk bröstsjukdom

(¹²) inklusive sjukdomskänsla och försämrade ork

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, inklusive hjärtinfarkt, stroke, transitorisk ischemisk attack, ventrombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilka diskuteras i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet:

- Venös tromboembolisk sjukdom
- Arteriell tromboembolisk sjukdom;
- Hypertoni;
- Levertumörer;
- Uppkomst eller försämring av tillstånd där ett samband med kombinerade hormonella preventivmedel är ofullständigt klarlagt: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, livmodermyom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytiskt uremiskt syndrom, ikterus i samband med kolestas:
- Kloasma;
- Akuta eller kroniska rubbningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med kombinerade hormonella preventivmedel tills levervärdena har normaliserats.
- Exogena östrogener kan orsaka eller förvärra symtomen på ärftligt eller förvärvat angioödem.

Frekvensen av diagnosticerad bröstcancer är mycket lätt förhöjd bland personer som använder kombinerade hormonella preventivmedel. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 år, är det ökade antalet fall litet i förhållande till den totala risken för att få bröstcancer. Orsakssamband med användning av kombinerade hormonella preventivmedel är okänt. För mer information, se avsnitt 4.3 och 4.4.

Interaktioner

Genombrottsblödningar och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner mellan andra läkemedel (enzyminducerare) och p-piller (se avsnitt 4.5).

Pediatrisk population

I en fas 3-studie, med 105 ungdomar i åldern 12 till 17 år, tolererades Drovelis väl under 6 användningscykler och inga säkerhetsbeaktanden togs upp under studien.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i ungdomspopulationen var dysmenorré (1,9 %) och illamående (1,9 %). Andra biverkningar rapporterades hos ≤ 1 % av studiepopulationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns ännu inte någon erfarenhet av överdosering med Drovelis. Baserat på generella erfarenheter med kombinerade p-piller är de symtom som kan uppträda vid överdos av rosa, aktiva tabletter illamående, kräkningar samt bortfallsblödning. Bortfallsblödning kan till och med förekomma hos

flickor innan de fått sin första mens, om de av misstag tar läkemedlet. Det finns ingen specifik antidot och fortsatt behandling bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gestagener och östrogener i fasta kombinationer, ATC- kod: G03AA18

Verkningsmekanism

Drovelis innehåller östrogetestet estetrol och gestagenet drospirenon. Estetrol är ett östrogen som endast produceras i levern hos ett mänskligt foster under graviditet.

Estetrol visar en anti-gonadotrop aktivitet som kännetecknas av en dosberoende minskning av nivåerna av både follikelstimulerande hormon (FSH) och luteiniserande hormon (LH).

Gestagenet drospirenon har gestagena, anti-gonadotropa, anti-androgena och milda anti-mineralkortikoida egenskaper och har ingen östrogen, glukokortikoid eller anti-glukokortikoid aktivitet. Dessa egenskaper liknar farmakologiskt det naturliga hormonet progesteron.

Preventivmedelseffekten av Drovelis baseras på interaktionen mellan olika faktorer varav den viktigaste är hämning av ägglossning.

Klinisk effekt och säkerhet

Två kliniska studier utfördes globalt, en pivotal studie i EU/Ryssland och en stödjande studie i USA hos kvinnor mellan 16 och 50 år under 13 menstruationscykler/1 år.

Följande Pearl-index sågs hos kvinnor i åldern 18–35 år i den pivotala studien i EU/Ryssland baserat på totalt 14 759 cykler, där cykler med stödpreventivmedel och cykler utan sexuell aktivitet har exkluderats:

Metodfel: 0,26 (övre gräns 95 % KI 0,77);

Metod- och användarfel: 0,44 (övre gräns 95 % KI 1,03);

Studien i USA visade högre Pearl-index än vad som anges i studien i EU/Ryssland. Det är känt att Pearl-index för studier som utförts i USA är högre än vad som anges i EU-studier, men orsaken till denna avvikelse är okänd.

I en randomiserad, öppen studie uppvisade 97 % av kvinnorna i Drovelis-gruppen att de återgick till ägglossning vid slutet av cykeln efter behandling.

Endometriehistologin undersöktes i en undergrupp av kvinnor (n = 108) i en klinisk studie efter upp till 13 behandlingscykler. Det förelåg inga onormala resultat.

Pediatrik population

En multicenter, open-label, single-arm fas 3-studie för att utvärdera säkerheten, följsamheten och farmakokinetiken (PK) med Drovelis hos ungdomar efter menarke genomfördes i Europa på 105 patienter i åldern 12 till 17 år under 6 cykler. Regelbundna och oregelbundna blödningsdata hos ungdomar visade god cykelkontroll och acceptabelt mönster och överensstämde med data från fas 3-studier på vuxna kvinnor. Behandling med Drovelis hos ungdomar resulterade i minskade symptom av dysmenorré, vilket indikeras av en minskad Visual Analogue Scale-poäng >30 % och en minskad användning av smärtstillande läkemedel efter 3 användningscykler och kvarstod fram till slutet av studien. Tillgängliga farmakokinetiska data beskrivs i avsnitt 5.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Estetrol

Absorption

Estetrol absorberas snabbt efter intag. Efter intag av Drovelis uppnås genomsnittliga maximala plasmakoncentrationer på 18 ng/ml 0,5–2 timmar efter en singeldos.

Den totala exponeringen för estetrol är likartad oavsett födointag. $C_{\max}$ för estetrol reduceras med cirka 50 % efter födointag.

Distribution

Estetrol binder inte till SHBG. Estetrol visade måttlig bindning till humana plasmaproteiner (45,5 % till 50,4 %) och humant serumalbumin (58,6 %) och låg bindning till humant alfa-glykoprotein (11,2 %). Estetrol distribueras jämnt mellan röda blodkroppar och plasma.

In vitro-studier tyder på att estetrol är ett substrat till P-gp (P-glykoprotein) och BCRP (bröstcancerspecifikt protein). Samtidig administrering av läkemedel som påverkar aktiviteten hos P-gp och BCRP resulterar dock sannolikt inte i kliniskt relevant läkemedelsinteraktion med estetrol.

Metabolism

Efter oral administrering genomgår estetrol omfattande fas 2-metabolism för att bilda glukuronid- och sulfatkonjugat. De två huvudmetaboliterna estetrol-3-glukuronid och estetrol-16-glukuronid har försumbar östrogen aktivitet. UGT2B7 är den dominerande UGT-isoformen som är involverad i metabolismen av estetrol till en direkt glukuronid. Estetrol genomgår sulfatering, huvudsakligen genom specifikt östrogensulfotransferas (SULT1E1).

Eliminering

Den terminala elimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) för estetrol observerades vara cirka 24 timmar under steady-state-förhållanden.

Efter administrering av en enstaka oral lösning på 15 mg [^{14}C]-estetrol, detekterades cirka 69 % av den totala återfunna radioaktiviteten i urin och 21,9 % i feces.

Linjäritet/icke-linjäritet

När Drovelis administreras från 1 till 5 gånger dosen visar inte plasmanivåerna av estetrol någon relevant avvikelse från dosproportionalitet, varken efter enstaka administrering eller vid steady-state.

Steady-state

Steady-state uppnås efter 5 dagar. $C_{\max}$ för estetrol är cirka 17,9 ng/ml och uppnås 0,5–2 timmar efter dosering. Genomsnittliga serumkoncentrationer är 2,46 ng/ml. Ackumulationen är mycket begränsad med AUC vid steady-state som är 60 % större än efter en singeldos.

Drospirenon

Absorption

Drospirenon absorberas snabbt och nästan fullständigt. Efter intag av Drovelis uppnås $C_{\max}$ på cirka 48,7 ng/ml inom cirka 1–3 timmar efter multipla intag. Biotillgängligheten är mellan 76 och 85 %. Den totala exponeringen för drospirenon är likartad oavsett födointag runt tidpunkten för tablettintag av Drovelis.

Distribution

Drospirenon är bundet till serumalbumin och binder inte till SHBG eller kortikoidbindande protein (CBG, corticoid binding globulin). Endast 3–5 % av de totala serumkoncentrationerna av den aktiva substansen förekommer som fri steroid. Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen för drospirenon är $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolism

Drospirenon metaboliseras i stor utsträckning efter oral administrering. De huvudsakliga metaboliterna i plasma är syraformen av drospirenon, som genereras genom öppning av laktoringen, och 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, som bildas genom reduktion och efterföljande sulfatering. Drospirenon genomgår också oxidativ metabolism katalyserad av CYP3A4.

Eliminering

Efter oral administrering av Drovelis minskar nivåerna av drospirenon i serum med en terminal elimineringshalveringstid observerad efter cirka 34 timmar. Metabolisk clearance för drospirenon i serum är $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon utsöndras endast i oförändrad form i spårmängder. Metaboliterna av drospirenon utsöndras med feces och urin med en utsöndringskvot på cirka 1,2 till 1,4. $T_{1/2}$ för utsöndring av metaboliter med urin och feces är cirka 40 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Plasmanivåerna av drospirenon visar inte någon relevant avvikelse från dosproportionalitet inom dosintervallet 3–15 mg, varken efter enstaka administrering eller under steady-state-förhållanden.

Steady-state

Steady-state uppnås efter 10 dagar. C_{max} för drospirenon på ca 48,7 ng/ml uppnås ca 1–3 timmar efter dosering. Den genomsnittliga koncentrationen under steady-state under en 24-timmars doseringsperiod är cirka 22 ng/ml. Ackumulationen är mycket begränsad med en daglig AUC vid steady-state som är 80 % större än efter en singeldos.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Estetrol

En studie för att utvärdera effekten av njursjukdom på farmakokinetiken för estetrol utfördes med en oral engångsdos på 20 mg estetrolmonohydrat administrerad till kvinnliga försökspersoner med normal njurfunktion, lätt nedsatt njurfunktion (absolut glomerulär filtrationshastighet (GFR) ≥ 60 till < 90 ml/min), måttligt nedsatt njurfunktion (GFR ≥ 30 till < 60 ml/min) och svår njursvikt (GFR < 30 ml/min)).

C_{max} och AUC_{inf} för estetrol var $\sim 1,1$ -faldig respektive $\sim 1,7$ -faldig vid lätt nedsatt njurfunktion jämfört med normal njurfunktion; $\sim 1,8$ -faldigt respektive $\sim 2,3$ -faldigt vid måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med normal njurfunktion, och $\sim 1,5$ -faldigt respektive $\sim 2,3$ -faldigt vid svår njursvikt jämfört med normal njurfunktion.

Njurclearance (CL_r) minskade med 20 % i gruppen med lätt nedsatt njurfunktion, 40 % i gruppen med måttligt nedsatt njurfunktion och 71 % i gruppen med svår njursvikt jämfört med gruppen med normal njurfunktion.

Studieresultaten indikerar att ökningen av estetrolplasmaexponering hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och svår njursvikt jämfört med patienter med normal njurfunktion kan vara kliniskt relevant (se avsnitt 4.2).

Drospirenon

I en studie som utfördes med enbart drospirenon 3 mg givet oralt i 14 dagar var serumnivåer för drospirenon vid steady-state hos kvinnor med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CL_{cr}) = 50–80 ml/min) jämförbara med nivåerna hos kvinnor med normal njurfunktion. Serumnivåerna av

drospirenon var i genomsnitt 37 % högre hos kvinnor med måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} = 30–50 ml/min) jämfört med kvinnor med normal njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Estetrol

En studie har utförts med en oral engångsdos på 20 mg estetrolmonohydrat administrerat till kvinnliga försökspersoner med normal leverfunktion, lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A), måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) och allvarligt nedsatt leverfunktion. (Child-Pugh klass C). Resultaten visar att C_{max} och AUC_{inf} förhållandet för estetrol var ~1,7-faldigt respektive ~1,1-faldigt vid lindrigt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion; ~1,9-faldigt respektive ~1-faldigt hos måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion, och ~5,4-faldigt respektive ~1,9-faldigt vid allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion.

Drospirenon

I en singeldosstudie minskade oralt clearance av drospirenon (CL/F) med cirka 50 % hos frivilliga försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med dem med normal leverfunktion.

Pediatrisk population

Koncentrationer (C_{trough}) vid steady state förblir stabila över cykler och är lika hos vuxna och ungdomar.

Andra särskilda populationer

Etniska grupper

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för estetrol eller drospirenon mellan japanska och kaukasiska kvinnor har observerats efter administrering av singeldos med Drovelis.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Upprepade studier av dostoicitet, genotoxicitet och reproduktionstoxicitet med estetrol, drospirenon, eller en kombination av dem, har visat förväntade östrogena och gestagen effekt.

Vid exponeringar som överskrider doser för användare av Drovelis (~ 27-faldigt för estetrol och ~ 3,5-faldigt för drospirenon), observerades ventrikulära histologiska förändringar hos apa efter upprepade administreringar av kombinationen.

Reproduktionstoxikologiska studier av råttor och kaniner utförda med estetrol har visat embryo- och fostertoxicitet hos djur vid kliniskt relevanta exponeringar. Dessa effekter beror troligen på livmodersammandragande effekter sent i dräktigheten.

Genotoxicitet och karcinogenicitetsstudier har inte utförts med kombinationen. Estetrol och drospirenon anses inte vara genotoxiska. Det är dock välkänt att könssteroider, på grund av sin hormonella verkan, kan främja tillväxten av vissa hormonberoende vävnader och tumörer.

Miljöriskbedömningsstudier med drospirenon har visat att drospirenon kan utgöra en risk för det akvatiska ekosystemet (se avsnitt 6.6). Miljöriskbedömningsstudier med estetrol genom utökad engenerationsstudie avseende reproduktion hos den japanska risfisken, indikerar att den förväntade miljöexponeringen av estetrol inte kommer att påverka det akvatiska ekosystemet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Rosa aktiva filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Natriumstärkelseglykolat

Majsstärkelse

Povidon K30

Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdragering

Hypromellos (E464)

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Talk (E553b)

Bomullsfröolja, hydrogenerad

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Vita filmdragerade placebotabletter

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdragering

Hypromellos (E464)

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Talk (E553b)

Bomullsfröolja, hydrogenerad

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig blisterförpackning av PVC/aluminium innehållande 28 filmdragerade tabletter (24 rosa aktiva tabletter och 4 vita placebotabletter) i en kartong tillsammans med ett förvaringsfodral och 1, 3, 6 eller 13 självhäftande veckoetikett(er).

Förpackningsstorlekar: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) och 364 (13 × 28) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Drospirenoninnehållande läkemedel kan innebära en miljörisk (se avsnitt 5.3).
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 maj 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Tyskland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Drovelis i varje medlemsstat, ska innehavaren av godkännande för försäljning komma överens om innehållet och formatet på utbildningsmaterialet, inklusive kommunikationsmedier, distributionsmetoder och andra aspekter av programmet med den nationella behöriga myndigheten.

Utbildningsmaterialet syftar till att ge vägledning om hur man hanterar risken för tromboemboliska händelser.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska försäkra sig om att all vårdpersonal och patienter/vårdgivare som förväntas ordinera, expediera eller använda läkemedlet i varje medlemsstat där Drovelis marknadsförs, ska ha tillgång till:

- Checklista för förskrivare;
- Patientinformationskort för kvinnor.

Checklistan för förskrivare bör syfta till att inleda en diskussion mellan förskrivaren och kvinnan för att bedöma hennes lämplighet för att få Drovelis, särskilt med avseende på förekomst av kontraindikationer eller riskfaktorer för tromboemboliska händelser.

Checklistan för förskrivare ska innehålla följande viktiga delar:

- punkter att gå igenom under rådgivningen (risk för tromboembolism med kombinerade hormonella preventivmedel, effekt av inneboende riskfaktorer, att vara vaksam för tecken på symptom på trombos);
- checklista för kontraindikationer
- checklista för riskfaktorer
- påminnelse att informera kvinnor om situationer där risken för tromboembolism ökar och att rekommendera kvinnor att berätta för vårdpersonal att de tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Informationskortet för kvinnor tillhandahålls som en del av produktförpackningen och dess text finns i bilaga III. Informationskortet för kvinnor syftar till att ge kvinnor mer detaljerad och aktuell information om risken för tromboembolism i samband med kombinerade p-piller, om kända riskfaktorer samt tecken och symtom på venös och arteriell tromboembolism och att betona betydelsen av tidig upptäckt av tromboemboliska händelser.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje rosa aktiv tablett innehåller 3 mg drospirenon och 14,2 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).
Varje vit placebotablett (inaktiv tablett) innehåller inga aktiva substanser.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

28 (1 x 28) filmdragerade tabletter
84 (3 x 28) filmdragerade tabletter
168 (6 x 28) filmdragerade tabletter
364 (13 x 28) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Drovelis

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gedeon Richter Plc.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Start
 $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow \dots \rightarrow 28$

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ ETIKETT

ETIKETT

Välj den veckodagsetikett som börjar med den första dagen du tar tabletten och placera den i ramen på blisterkartans framsida på symbolen ”⇒”.

Varje dag kommer att ligga i linje med raderna med piller.

Om du missar ett piller, se bipacksedeln.

Mån	Tis	Ons	Tor	Fre	Lör	Sön
Tis	Ons	Tor	Fre	Lör	Sön	Mån
Ons	Tor	Fre	Lör	Sön	Mån	Tis
Tor	Fre	Lör	Sön	Mån	Tis	Ons
Fre	Lör	Sön	Mån	Tis	Ons	Tor
Lör	Sön	Mån	Tis	Ons	Tor	Fre
Sön	Mån	Tis	Ons	Tor	Fre	Lör

INFORMATIONSKORT FÖR KVINNOR

VIKTIG INFORMATION OM DROVELIS OCH RISK FÖR BLODPROPP

Alla kombinerade preventivmedel, såsom Drovelis, ökar risken för blodpropp. Den totala risken för en blodpropp på grund av Drovelis är liten, men proppar kan vara allvarliga och kan i mycket sällsynta fall till och med vara dödliga.

Det är mycket viktigt att du förstår när du kan löpa större risk för en blodpropp, vilka tecken och symtom du behöver vara uppmärksam på och vilka åtgärder du behöver vidta.

I vilka situationer är risken för en blodpropp störst?

- under det första året du använder Drovelis (inklusive om du börjar använda läkemedlet igen efter ett uppehåll på fyra veckor eller längre)
- om du är mycket överviktig
- om du är äldre än 35 år
- om du har en familjemedlem som har haft en blodpropp i relativt ung ålder (t.ex. under 50 år)
- om du har fött barn under de senaste veckorna

Om du röker och är äldre än 35 år rekommenderas du starkt att sluta röka eller använda en icke-hormonell preventivmedelsmetod.

Kontakta omedelbart läkare om du upplever något av följande symtom:

- Svår smärta eller svullnad i något av dina ben, eventuellt tillsammans med ömhet, värmeökning eller förändrad hudfärg, såsom att huden blir blek, röd eller blå. Du kan ha en **djup ventrombos**.
- Plötslig oförklarlig andfåddhet eller snabb andning; svår smärta i bröstet som kan öka med djupandning; plötslig hosta utan uppenbar orsak (som kan medföra blodig upphostning). Du kan ha en allvarlig komplikation av djup ventrombos som kallas **lungemboli**. Detta inträffar om blodproppen förflyttar sig från benet till lungan.
- Bröstmärta, ofta akut, men ibland bara obehag, tryck, tyngdkänsla, obehag i överkroppen som strålar ut i ryggen, käken, halsen, armen tillsammans med en känsla av mättnad som liknar matsmältningsbesvär eller kvävningsskänsla, svettning, illamående, kräkningar eller yrsel. Du kan ha en **hjärtinfarkt**.
- Svaghet eller domning i ansikte, armar eller ben, särskilt på ena sidan av kroppen; svårt att tala eller förstå; plötslig förvirring; plötslig synförlust eller dimsyn; svår huvudvärk/migrän som är värre än normalt. Du kan ha en **stroke**.

Var uppmärksam på symtom på en blodpropp, särskilt om du:

- nyligen har genomgått en operation
- har varit stillasittande eller liggande under en längre tid (t.ex. på grund av en skada eller sjukdom eller om ditt ben är gipsat)
- gör en lång resa (mer än fyra timmar)

Kom ihåg att berätta för din läkare, sjuksköterska eller kirurg att du tar Drovelis om du:

- ska opereras eller har opererats
- befinner dig i någon typ av situation när sjukvårdspersonal frågar dig om du tar några läkemedel

För ytterligare information, läs den medföljande bipacksedeln eller gå till [webbadress till behörig myndighet].

Om du misstänker att du har en biverkning förknippad med användningen av ditt kombinerade p-piller kan du rapportera det till sjukvårdspersonal eller enligt dina nationella rapporteringskrav.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Drovelis 3 mg/14,2 mg filmdragerade tabletter drospirennon/estetrol

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Viktig information om kombinerade hormonella preventivmedel:

- De är en av de mest pålitliga reversibla preventivmedel som finns, om de används rätt.
- Risken för att få en blodpropp i vener eller artärer ökar något, speciellt under det första året eller när kombinerade hormonella preventivmedel börjar användas igen efter ett uppehåll på fyra veckor eller längre.
- Var uppmärksam och kontakta din läkare om du tror att du har symtom på en blodpropp (se avsnitt 2 "Blodproppar").

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, barnmorska eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Drovelis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Drovelis
3. Hur du tar Drovelis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Drovelis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Drovelis är och vad det används för

Drovelis är ett p-piller som används för att förhindra graviditet.

- De 24 rosa filmdragerade tabletterna är aktiva tabletter som innehåller en liten mängd av två olika kvinnliga könshormoner. Dessa är estetrol och drospirennon.
- De 4 vita filmdragerade tabletterna är inaktiva tabletter som inte innehåller några hormoner och kallas placebotabletter.
- P-piller som innehåller två olika hormoner, såsom Drovelis, kallas för kombinerade p-piller. De arbetar tillsammans för att förhindra ägglossning (frisättande av ett ägg från äggstocken) och minska risken för att ett frisatt ägg befruktas och gör dig gravid.

2. Vad du behöver veta innan du tar Drovelis

Allmän information

Innan du börjar ta Drovelis bör du läsa informationen om blodproppar i avsnitt 2. Det är särskilt viktigt att läsa om symtomen på blodpropp – se avsnitt 2, "Blodproppar".

Innan du kan börja ta Drovelis kommer din läkare/barnmorska att ställa några frågor om din och dina nära anhörigas hälsohistoria. Läkaren/barnmorskan kommer också att mäta ditt blodtryck och kan, beroende på din individuella situation, även utföra vissa andra undersökningar.

I den här bipacksedeln beskrivs flera situationer då du ska sluta ta dina p-piller eller då p-pillrens skydd mot graviditet kan vara nedsatt. I sådana situationer ska du antingen undvika att ha samlag eller använda ett kompletterande skydd som inte innehåller hormoner, t.ex. kondom eller någon annan barriärmetod. Använd inte ”säkra perioder” eller temperaturmetoder. Dessa metoder kan vara opålitliga, eftersom Drovelis påverkar de normala, månatliga förändringarna i kroppstemperatur och livmoderhalssekret.

Drovelis, liksom andra preventivmedel som innehåller hormoner, skyddar inte mot HIV-infektion (AIDS) eller andra sexuellt överförda sjukdomar.

Ta inte Drovelis

Du ska inte ta Drovelis om du har något av de tillstånd som anges nedan. Om du har något av de tillstånd som anges nedan, måste du informera din läkare/barnmorska. Din läkare kommer att diskutera vilken annan typ av preventivmedel som kan vara mer lämpligt.

- om du har (eller någon gång har haft) en blodpropp i ett blodkärl i benen (djup ventrombos, DVT), i lungorna (lungemboli, LE) eller i något annat organ
- om du vet att du har en sjukdom som påverkar blodkoagulationen – t.ex. protein C-brist, protein S-brist, antitrombin-III-brist, Faktor V Leiden eller antifosfolipidantikroppar
- om du behöver genomgå en operation eller om du blir sängliggande en längre tid (se avsnitt "Blodproppar")
- om du har eller har haft hjärtinfarkt eller stroke (slaganfall)
- om du har (eller någon gång har haft) kärlkramp (ett tillstånd som orsakar svår bröstsmärta och kan vara ett tidigt tecken på en hjärtinfarkt) eller transitorisk ischemisk attack (TIA – övergående strokesymtom)
- om du har någon av följande sjukdomar som kan öka risken för en blodpropp i artärerna:
 - svår diabetes med blodkärlsskada
 - mycket högt blodtryck
 - mycket höga nivåer av blodfetter (kolesterol eller triglycerider)
 - ett tillstånd som kallas hyperhomocysteinemi
- om du har (eller någon gång har haft) en typ av migrän som kallas ”migrän med aura”
- om du har (eller någon gång har haft) en tumör i levern (god- eller elakartad)
- om du har (eller någon gång har haft) en leversjukdom och din lever ännu inte fungerar normalt
- om dina njurar inte fungerar bra (njursvikt)
- om du har (eller någon gång har haft) eller om du tror att du kan ha cancer i bröst eller underliv
- om du har blödningar från slidan utan känd orsak
- om du är allergisk mot estetrol eller drospirenon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om något av dessa tillstånd uppträder för första gången när du använder Drovelis, ska du omedelbart avbryta behandlingen och kontakta din läkare/barnmorska. Under tiden ska du använda ett preventivmedel som inte innehåller hormoner. Se även ”Allmän information” i avsnitt 2 ovan.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, barnmorska eller apotekspersonal innan du tar Drovelis.

När ska du kontakta läkare?

Sök omedelbart läkare

- om du upptäcker eventuella tecken på en blodpropp som kan betyda att du har en blodpropp i benet (så kallad djup ventrombos), en blodpropp i lungan (så kallad lungemboli), en hjärtinfarkt eller stroke (se avsnitt "Blodproppar" nedan).

För en beskrivning av symtomen på dessa allvarliga biverkningar, se avsnittet "Så här känner du igen en blodpropp".

Tala om för din läkare om något av följande tillstånd gäller dig

Om tillståndet utvecklas eller förvärras när du använder Drovelis, ska du också kontakta läkare:

- om en nära släkting har, eller någon gång har haft, bröstcancer
- om du har ärftligt förvärvat angioödem. Läkemedel som innehåller östrogener kan orsaka eller förvärra symtom på angioödem. Kontakta din läkare omedelbart om du får symtom på angioödem, som svullnad i ansikte, tunga och/eller halsen och/eller får svårigheter att svälja eller nässelutslag, tillsammans med andningssvårigheter.
- om du har leversjukdom eller sjukdom i gallblåsan
- om du har njursjukdom
- om du har diabetes
- om du lider av depression
- om du har epilepsi (se avsnitt 2 "Andra läkemedel och Drovelis")
- om du har Crohns sjukdom eller ulcerös kolit (kronisk inflammatorisk tarmsjukdom)
- om du har systemisk lupus erythematosus (SLE – en sjukdom som påverkar ditt naturliga immunförsvar)
- om du har hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS – en sjukdom som påverkar blodkoagulationen och orsakar njursvikt)
- om du har sicklecellanemi (en ärftlig sjukdom som påverkar de röda blodkropparna)
- om du har förhöjda nivåer av blodfetter (hypertriglyceridemi) eller ärftlighet för detta tillstånd. Hypertriglyceridemi har förknippats med en ökad risk att utveckla pankreatit (inflammation i bukspottkörteln).
- om du behöver genomgå en operation eller om du blir sängliggande en längre tid (se avsnitt 2 "Blodproppar")
- om du precis har fött barn löper du ökad risk för blodproppar. Fråga din läkare hur snart efter förlossningen du kan börja ta Drovelis.
- om du har en inflammation i venerna under huden (ytlig tromboflebit)
- om du har åderbräck
- om du har eller har haft kloasma (gulbruna pigmentfläckar på huden, s k graviditetsfläckar, framför allt på halsen eller i ansiktet). I så fall ska du undvika alltför mycket solljus eller ultraviolett strålning.
- om du har ett tillstånd som uppträdde för första gången under graviditet eller tidigare användning av könshormoner (t.ex. hörselnedsättning, en blodsjukdom som kallas porfyri, hudutslag med blåsor som uppträder under graviditet [herpes gestationis], en neurologisk sjukdom där ofrivilliga plötsliga kroppsrörelser förekommer [Sydenhams korea]).

BLODPROPPAR

Om du använder kombinerade hormonella preventivmedel som Drovelis ökar risken för blodpropp jämfört med om du inte använder dessa preparat. I sällsynta fall kan en blodpropp blockera blodkärl och orsaka allvarliga problem.

Blodproppar kan bildas

- i vener (kallas "venös trombos", "venös tromboembolism" eller VTE)
- i artärerna (kallas "arteriell trombos", "arteriell tromboembolism" eller ATE).

Återhämtningen efter blodproppar är inte alltid fullständig. I sällsynta fall kan de orsaka allvarliga bestående effekter och, i mycket sällsynta fall, vara dödliga.

Det är viktigt att komma ihåg att den totala risken för en skadlig blodpropp på grund av Drovelis är liten.

SÅ HÄR KÄNNER DU IGEN EN BLODPROPP

Sök omedelbart läkare om du märker något av följande tecken eller symtom.

Upplever du något av dessa tecken?	Vad kan du eventuellt lida av?
- svullnad av ett ben eller längs ett blodkärl i benet eller foten, framför allt om du också får: - smärta eller ömhet i benet som bara känns när du står eller går - ökad värme i det drabbade benet - färgförändring av huden på benet t.ex. blekt, rött eller blått	Djup ventrombos
- plötslig oförklarlig andfåddhet eller snabb andning - plötslig hosta utan uppenbar orsak, vilket kan leda till att du hostar blod - kraftig bröstsmärta som kan öka vid djupa andetag - kraftig ostadighetskänsla eller yrsel - snabba eller oregelbundna hjärtslag - svår smärta i magen Om du är osäker, kontakta läkare eftersom vissa av dessa symtom, t.ex. hosta och andfåddhet, kan misstolkas som ett mildare tillstånd som luftvägsinfektion (t.ex. en vanlig förkylning).	Lungemboli
Symtom som vanligtvis förekommer i ett öga: - omedelbart synbortfall eller dimsyn utan smärta som kan utvecklas till synbortfall.	Retinal ventrombos (blodpropp i ögat)
- bröstsmärta, obehag, tryck, tyngdkänsla - tryck- eller fyllnadskänsla i bröstkorgen, armen eller under bröstbenet - mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävningsskänsla; - obehag i överkroppen som strålar ut i ryggen, käken, halsen, armen och magen - svettningar, illamående, kräkningar eller yrsel - extrem svaghet, ångest eller andfåddhet - snabba eller oregelbundna hjärtslag.	Hjärtinfarkt
- plötslig svaghet eller domningar i ansikte, armar eller ben, speciellt på ena sidan av kroppen - plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå - plötsliga svårigheter att se med ett eller båda ögonen - plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination - plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak - medvetlöshet eller svimning med eller utan krampanfall; Ibland kan symtomen på stroke vara kortvariga med nästan omedelbar eller fullständig återhämtning, men du ska ändå omedelbart söka läkare eftersom du löper risk att drabbas av en ny stroke.	Stroke
- svullnad och lätt blåmissfärgning av ben eller arm - svår smärta i magen (akut buk).	Blodproppar som blockerar andra blodkärl

BLODPROPPAR I EN VEN

Vad kan hända om en blodpropp bildas i en ven?

- Användning av kombinerade hormonella preventivmedel har förknippats med en ökad risk för blodpropp i en ven (venös trombos). Dessa biverkningar är dock sällsynta. De inträffar oftast under det första årets användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel.
- Om en blodpropp bildas i en ven i ett ben eller en fot kan den orsaka en djup ventrombos (DVT).
- Om en blodpropp förflyttar sig från benet och fastnar i lungan kan den orsaka en lungemboli.
- I mycket sällsynta fall kan en blodpropp bildas i en ven i ett annat organ, som t.ex. ögat (retinal ventrombos).

När är risken för att utveckla en blodpropp i en ven störst?

Risken att utveckla en blodpropp i en ven är störst under det första året som du för första gången använder kombinerade hormonella preventivmedel. Risken kan också vara högre om du börjar på nytt med ett kombinerat hormonellt preventivmedel (samma produkt eller en annan produkt) efter ett uppehåll på fyra veckor eller längre.

Efter det första året minskar risken, men den är alltid något högre än om du inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel.

När du slutar använda Drovelis återgår risken för en blodpropp till det normala inom några veckor.

Hur stor är risken för att utveckla en blodpropp?

Risken beror på din naturliga risk för VTE och vilken typ av kombinerat hormonellt preventivmedel du tar.

Den totala risken för en blodpropp i ett ben eller lunga (DVT eller LE) med Drovelis är liten.

- Av 10 000 kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och inte är gravida, utvecklar cirka 2 en blodpropp under ett år.
- Av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller etinylestradiol i lågdos (< 50 mikrogram etinylestradiol) i kombination med levonorgestrel, noretisteron, eller norgestimat utvecklar cirka 5–7 en blodpropp under ett år.
- Risken för blodpropp med Drovelis jämfört med ett kombinerat hormonellt preventivmedel som innehåller levonorgestrel är ännu inte känd.
- Risken för en blodpropp varierar beroende på din personliga medicinska historia (se ”Faktorer som ökar risken för en blodpropp” nedan).

	Risk för att utveckla en blodpropp under ett år
Kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt p-piller/p-plåster/p-ring och som inte är gravida	Cirka 2 av 10 000 kvinnor
Kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt p-piller som innehåller etinylestradiol i lågdos (< 50 mikrogram etinylestradiol) i kombination med levonorgestrel, noretisteron eller norgestimat	Cirka 5–7 av 10 000 kvinnor
Kvinnor som använder Drovelis	Ännu inte känd

Faktorer som kan öka risken för en blodpropp i en ven

Risken för en blodpropp med Drovelis är liten men vissa tillstånd ökar risken. Risken är högre:

- om du är mycket överviktig (kroppsmasseindex (body mass index, BMI) över 30 kg/m²)
- om någon nära släkting har haft en blodpropp i benet, lungan eller andra organ vid ung ålder (t.ex. yngre än cirka 50 år). I så fall kan du ha en ärftlig blodkoagulationssjukdom.
- om du behöver genomgå en operation eller blir sängliggande en längre tid på grund av en skada eller sjukdom, eller om du har ett gipsat ben. Användningen av Drovelis kan behöva avbrytas i flera veckor före en operation eller medan du är mindre rörlig. Om du måste sluta använda Drovelis, fråga din läkare när du kan börja använda det igen.

- med stigande ålder (särskilt om du är över cirka 35 år)
- om du har fött barn för några veckor sedan.

Risken för att utveckla en blodpropp ökar ju fler tillstånd du har.

Flygresor (> 4 timmar) kan tillfälligt öka risken för en blodpropp, särskilt om du har någon av de andra listade riskfaktorerna.

Det är viktigt att du talar om för din läkare om du har något av dessa tillstånd, även om du är osäker.

Din läkare kan besluta att du måste sluta använda Drovelis.

Om något av ovanstående tillstånd ändras medan du använder Drovelis, t.ex. om en nära släkting drabbas av en blodpropp utan känd orsak eller om du går upp mycket i vikt, tala med din läkare.

BLODPROPPAR I EN ARTÄR

Vad kan hända om en blodpropp bildas i en artär?

Liksom en blodpropp i en ven kan en propp i en artär leda till allvarliga problem. Den kan t.ex. orsaka en hjärtinfarkt eller stroke.

Faktorer som kan öka risken för en blodpropp i en artär

Det är viktigt att du förstår att risken för en hjärtinfarkt eller stroke till följd av användning av Drovelis är mycket liten men kan öka:

- med stigande ålder (efter ca 35 år),
- **om du röker.** Om du använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel som Drovelis bör du sluta röka. Om du inte kan sluta röka och är över 35 år kan din läkare råda dig att använda en annan typ av preventivmedel.
- om du är överviktig
- om du har högt blodtryck
- om någon nära släkting har haft en hjärtinfarkt eller stroke i ung ålder (yngre än cirka 50 år). I det fallet kan du också löpa större risk för en hjärtinfarkt eller stroke.
- om du eller en nära släkting har en hög nivå av blodfetter (kolesterol eller triglycerider)
- om du får migrän, speciellt migrän med aura
- om du har problem med hjärtat (klaffel, hjärtrytmrubbning som kallas förmaksflimmer)
- om du har diabetes.

Om du har fler än ett av dessa tillstånd eller om något av dem är särskilt allvarligt kan risken för att utveckla en blodpropp vara ännu större.

Om något av ovanstående tillstånd ändras medan du använder Drovelis, t.ex. om du börjar röka, en nära släkting drabbas av en blodpropp utan känd orsak eller om du går upp mycket i vikt, tala med din läkare.

Cancer

Bröstcancer har observerats något oftare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, men det är inte klarlagt om den orsakats av behandlingen. Det kan t.ex. vara så att tumörer upptäcks oftare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller eftersom de går på fler läkarundersökningar. När man slutar med kombinerade p-piller försvinner den ökade risken gradvis. Det är viktigt att du undersöker dina bröst regelbundet och kontaktar din läkare om du känner någon knöl. Du ska också berätta för din läkare om en nära släkting har eller har haft bröstcancer (se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet”).

I sällsynta fall har godartade levertumörer (inte cancer) och i ännu mer sällsynta fall elakartade levertumörer (cancer), rapporterats bland kvinnor som använder p-piller. Kontakta omedelbart läkare om du får ovanlig svår buksmärta.

Livmoderhalscancer orsakas av en infektion med humant papillomvirus (HPV). Livmoderhalscancer har rapporterats oftare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller i mer än 5 år. Det är okänt om detta samband beror på användning av preventivmedel som innehåller hormoner eller på andra faktorer, som skillnader i sexualvanor.

Psykiska störningar

Vissa kvinnor som använder hormonella preventivmedel, inklusive Drovelis, har rapporterat depression eller nedstämdhet. Depressioner kan vara allvarliga och ibland leda till självmordstankar. Om du upplever humörförändringar och symtom på depression ska du snarast möjligt kontakta läkare för rådgivning.

Mellanblödningar

Din menstruation kommer i normala fall att börja medan du tar de vita placebotabletterna i Drovelis-förpackningen. Under de första månaderna som du tar Drovelis kan du få oväntade blödningar (blödningar utanför placebodagarna). Dessa blödningar är oftast lindriga och kräver vanligtvis inget mensskydd. Om denna blödning inträffar under mer än några månader, eller om den börjar efter några månader, måste din läkare ta reda på vad som är fel.

Vad du ska göra om du inte får någon blödning under placebodagarna

Om du har tagit alla rosa aktiva tabletter på rätt sätt, inte har haft kräkningar eller svår diarré och inte har tagit några andra läkemedel är det högst osannolikt att du är gravid. Fortsätt ta Drovelis som vanligt.

Om du inte har tagit alla tabletter på rätt sätt eller om den förväntade blödningen uteblir två gånger i rad kan du vara gravid. Kontakta omedelbart din läkare/barnmorska. Börja bara med nästa tablettkarta om du är säker på att du inte är gravid. Se även i avsnitt 3 "Om du kräks eller har svår diarré" eller i avsnitt 2 "Andra läkemedel och Drovelis".

Barn och ungdomar

Drovelis är endast indicerat efter menarke (den första menstruationen).

Andra läkemedel och Drovelis

Tala om för läkare, barnmorska eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Tala också om för andra läkare eller tandläkare som förskriver ett annat läkemedel (eller apotekspersonal) att du tar Drovelis. De kan tala om för dig om du behöver använda ytterligare preventivmedel (t.ex. kondom) och i så fall hur länge, eller om du behöver byta behandling med ett annat läkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka nivåerna av Drovelis i blodet och kan minska den graviditetsförebyggande effekten, eller orsaka oväntade blödningar. Dessa omfattar läkemedel som används för behandling av:

- epilepsi (t.ex. barbiturater, karbamazepin, fenytoin, primidon, felbamat, oxkarbazepin, topiramat);
- tuberkulos (t.ex. rifampicin);
- HIV- och hepatit C-virusinfektioner (HCV) (t.ex. så kallade proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas såsom ritonavir, nevirapin, efavirenz);
- svampinfektioner (t.ex. griseofulvin);
- högt blodtryck i blodkärlen i lungorna (t.ex. bosentan).

Växtbaserade läkemedel med johannesört (*Hypericum perforatum*) kan också hindra Drovelis från att fungera som det ska. Om du vill använda läkemedel som innehåller johannesört när du redan använder Drovelis, bör du först diskutera det med din läkare.

Om du använder läkemedel eller växtbaserade läkemedel som kan göra Drovelis mindre effektivt, ska du också använda en barriärmetod. Barriärmetoden måste användas under hela tiden som den simultana läkemedelsbehandlingen pågår och under 28 dagar efter att behandlingen avslutats. Om den simultana läkemedelsbehandlingen fortfarande pågår när de rosa aktiva tabletterna i den aktuella förpackningen tar slut, måste de vita placebotabletterna kasseras och nästa förpackning med Drovelis påbörjas omedelbart.

Om långvarig behandling med ovan nämnda läkemedel är nödvändig, ska du använda icke-hormonella preventivmedel. Rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Drovelis kan påverka effekten av andra läkemedel, t.ex.:

- ciklosporin (läkemedel som används för behandling för att minska avstötning av vävnad efter transplanteringskirurgi)
- lamotrigin (läkemedel som används för behandling av epilepsi).

Kombinations-behandlingsregimen för hepatit C-virus (HCV) som består av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin såväl som behandlingen glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir kan orsaka förhöjda levervärden i blodprovresultat (ökning av leverenzymet ALAT) hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande etinylestradiol. Drovelis innehåller estetrol istället för etinylestradiol. Det är inte känt huruvida en ökning av leverenzymet ALAT kan inträffa vid användning av Drovelis tillsammans med dessa HCV-kombinationsbehandlingar. Din läkare kommer att ge dig råd om detta.

Fråga din läkare, barnmorska eller apotekspersonal innan du tar läkemedel.

Laboratorietester

Om du behöver ta ett blod- eller urinprov, tala om för din läkare att du använder Drovelis, eftersom det kan påverka resultaten av vissa tester.

Drovelis med mat och dryck

Drovelis kan tas med eller utan mat och med en liten mängd vatten vid behov.

Graviditet och amning

Drovelis ska inte användas av kvinnor som är gravida, eller som tror att de kan vara gravida.

Om du blir gravid medan du använder Drovelis, ska du omedelbart sluta ta Drovelis och kontakta din läkare.

Om du vill bli gravid kan du avbryta behandlingen med Drovelis när som helst (se avsnitt 3 "Om du slutar att ta Drovelis").

Användning av läkemedlet rekommenderas inte under amning. Om du vill ta p-piller medan du ammar ska du kontakta din läkare/barnmorska.

Körförmåga och användning av maskiner

Drovelis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Drovelis innehåller laktos och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Den rosa aktiva tabletten innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Drovelis

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, barnmorska eller apotekspersonal om du är osäker.

När och hur tabletterna ska tas

Drovelis blisterkarta innehåller 28 filmdragerade tabletter: 24 rosa aktiva tabletter med de aktiva substanserna (nummer 1-24) och 4 vita placebotabletter utan de aktiva substanserna (nummer 25-28). Varje gång du startar en ny blisterkarta med Drovelis, ta den rosa aktiva tabletten nummer 1 (se "Start"). Välj sedan från de 7 klistermärkena med veckodagarna, det klistermärke som börjar med din "startdag". Till exempel, om du börjar på en onsdag använder du klistermärket som börjar med "Ons". Klistra på den på framsidan av blisterkartan, på "⇒"-symbolen. Varje dag kommer att vara i linje med en rad med piller. Detta gör att du kan kontrollera om du har tagit din dagliga tablett.

Ta en tablett varje dag vid ungefär samma tid, med lite vatten vid behov.

Ta tabletterna i den ordning som pilarna på blisterkartan visar, det vill säga de rosa aktiva tabletterna först och sedan de vita placebotabletterna.

Din menstruation kommer att börja under de 4 dagar som du tar de vita placebotabletterna (så kallad bortfallsblödning). Vanligtvis startar menstruationen 2 till 4 dagar efter att du tagit den sista rosa aktiva tablett, och den behöver inte ha slutat innan du börjar på nästa blisterkarta.

Börja på nästa blisterkarta omedelbart efter den sista vita placebotabletten, även om menstruationen inte har slutat. Det betyder att du alltid kommer att börja på en ny blisterkarta på samma veckodag och att menstruationen kommer ungefär på samma veckodagar varje månad.

En del kvinnor kanske inte får sin menstruation varje månad medan man tar de vita placebotabletterna. Om du har tagit Drovelis varje dag enligt dessa instruktioner, är det inte troligt att du är gravid.

Hur du börjar ta första förpackningen Drovelis

När inget preventivmedel som innehåller hormoner har använts under föregående månad

Börja ta Drovelis på den första dagen i din naturliga menstruationscykel (dvs. på menstruationens första dag). Om du börjar ta Drovelis på menstruationens första dag skyddar det omedelbart mot graviditet.

Du kan också börja på dag 2–5 i cykeln, men då måste du använda extra skyddsåtgärder (t.ex. en kondom) under de första 7 dagarna av tablettintag.

Byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel eller ett kombinerat preventivmedel i form av vaginalring eller plåster

Du kan börja med Drovelis, helst dagen efter den sista aktiva tablett (den sista tablett som innehåller de aktiva substanserna) av ditt tidigare p-piller, men senast dagen efter de tablettfria dagarna efter att dina tidigare p-piller tagit slut (eller efter den sista inaktiva tablett av ditt tidigare p-piller). Vid byte från ett kombinerat preventivmedel i form av vaginalring eller plåster, följ läkarens/barnmorskans anvisningar.

När du byter från ett p-piller med enbart gestagent hormon (minipiller, spruta, implantat eller gestagenfrisättande spiral)

Du kan byta vilken dag som helst från p-piller med enbart gestagen (från ett implantat eller en spiral på dagen för dess avlägsnande, från en p-spruta då nästa injektion skulle ha getts) men i alla dessa fall måste du använda extra skyddsåtgärder (t.ex. kondom) under de första 7 dagarna av tablettintag.

Efter missfall eller abort

Följ din läkares råd.

Efter att ha fött barn

Du kan börja med Drovelis mellan 21 och 28 dagar efter att du har fött barn. Om du börjar efter dag 28 ska du också använda en barriärmetod (t.ex. kondom) de första sju dagarna du tar Drovelis. Om du efter att du har fött barn har haft samlag innan du börjar med Drovelis, ska du försäkra dig om att du inte är gravid eller invänta nästa mens innan du börjar.

Om du ammar och vill börja med Drovelis (igen) efter att du har fått barn

Läs avsnittet om "Amning".

Fråga din läkare, barnmorska eller apotekspersonal hur du ska göra om du är osäker på när du ska börja.

Om du har tagit för stor mängd av Drovelis

Det finns inga rapporter om allvarliga skador om man har tagit för många tabletter Drovelis samtidigt. Om du tagit flera tabletter samtidigt kan du må illa, kräkas eller få en blödning från slidan. Även flickor som ännu inte har fått sin första mens, men som av misstag har tagit detta läkemedel, kan få en sådan blödning.

Om du har tagit för många tabletter med Drovelis, eller om du upptäcker att ett barn har tagit några, rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Drovelis

De sista 4 vita tabletterna på kartan är placebotabletter. Om du glömmer att ta en av dessa tabletter påverkas inte effekten av Drovelis. Kasta bort den vita placebotabletten som du glömt.

Om du missar en **rosa, aktiv tablett** (tabletter 1–24 på blisterkartan) måste du göra följande:

- Om det har gått **mindre än 24 timmar** sedan du skulle ha tagit din rosa aktiva tablett är du fortfarande skyddad mot graviditet. Ta tabletten så snart du kommer ihåg det och ta nästa tablett vid den vanliga tiden.
- Om det har gått **mer än 24 timmar** sedan du skulle ha tagit din rosa aktiva tablett kan skyddet mot graviditet vara försämrat. Ju fler tabletter du har glömt, desto större är risken att bli gravid.

Risken för att skyddet mot att bli gravid är ofullständigt är särskilt stor om du glömmer rosa aktiva tabletter i början av eller i slutet av kartan. Därför ska du följa följande regler (se även diagrammet):

Mer än en tablett glömd på samma karta:

Kontakta din läkare/barnmorska.

En rosa aktiv tablett glömd mellan dag 1–7

Ta den glömda (rosa aktiva) tabletten så snart som möjligt, även om det betyder att du tar två tabletter samtidigt. Fortsätt att ta tabletterna vid den vanliga tidpunkten och vidta extra försiktighetsåtgärder, till exempel kondom, under de kommande 7 dagarna medan du tar tabletterna på rätt sätt. Om du har haft samlag veckan innan den glömda tabletten, finns det en risk för graviditet. Kontakta i så fall din läkare/barnmorska.

En rosa aktiv tablett glömd mellan dag 8–17

Ta den glömda (rosa aktiva) tabletten så snart som möjligt, även om det betyder att du tar två tabletter samtidigt. Fortsätt att ta tabletterna vid den vanliga tidpunkten. Skyddet mot graviditet är inte nedsatt och du behöver inte använda kompletterande skydd.

En rosa aktiv tablett glömd mellan dag 18–24

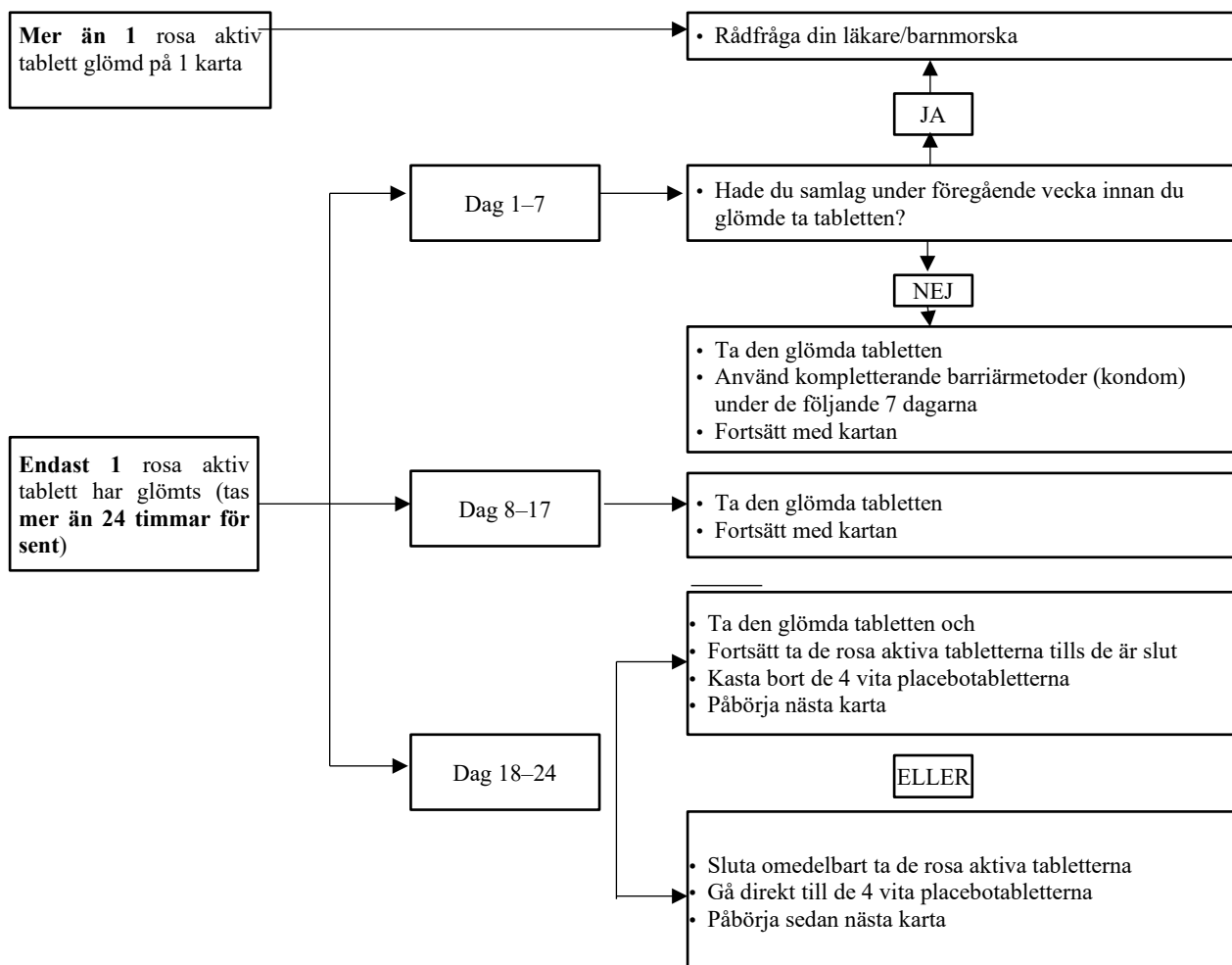
Du kan välja mellan följande två alternativ:

1. Ta den glömda (rosa aktiva) tabletten så snart som möjligt, även om det betyder att du tar två tabletter samtidigt. Fortsätt att ta tabletterna vid den vanliga tidpunkten. Istället för att ta de vita placebotabletterna på denna karta, kasta dem och påbörja nästa karta (startdagen blir annorlunda).
Du kommer troligtvis att få en mens i slutet av den andra kartan - medan du tar de vita placebotabletterna – men du kan få en lätt eller menstruationsliknande blödning under den andra kartan.
2. Du kan också sluta ta de rosa aktiva tabletterna och gå direkt till de 4 vita placebotabletterna. Innan du tar de vita placebotabletterna, registrera dagen då du glömde din tablett. Placeboperioden ska inte vara längre än fyra dagar. Om du vill starta en ny karta den dag du alltid börjar, ta de vita placebotabletterna i mindre än fyra dagar.

Om du följer en av dessa två rekommendationer kommer du att förbli skyddad mot graviditet.

Om du har glömt någon av tabletterna på en karta och du inte får någon blödning under placebodagarna, kan detta innebära att du är gravid. Du måste kontakta din läkare/barnmorska innan du börjar med nästa karta.

Boka en tid om det gått mer än 24 timmar sedan du skulle ha tagit rosa aktiva tabletter



Mer än en tablett glömd på denna karta

Följ din läkares/barnmorskas råd.

Om du kräks eller har svår diarré

Om du kräks inom 3–4 timmar efter att ha tagit en rosa aktiv tablett eller har svår diarré kan det hända att de aktiva substanserna inte tas upp fullständigt i din kropp. Situationen är likvärdig med om du glömmer en tablett. Efter kräkningar eller diarré måste du ta en ny rosa aktiv tablett från en reservtablettkarta så snart som möjligt. Om möjligt, ta den inom 24 timmar från när du normalt tar din tablett. Om detta inte är möjligt eller om 24 timmar har passerat, ska du följa rådet som ges under ”Om du har glömt att ta Drovelis”.

Om du vill förskjuta din menstruation: vad du behöver veta

Även om det inte rekommenderas, kan du förskjuta din menstruation genom att inte ta de vita placebotabletterna från den fjärde raden utan istället direkt påbörja en ny tablettkarta med Drovelis och ta alla tabletter på den kartan. Du kan få en lätt menstruationsliknande blödning under användning av den andra tablettkartan. Avsluta denna andra karta genom att ta de 4 vita placebotabletterna. Påbörja sedan nästa karta. Du kan be din läkare om råd innan du bestämmer dig för att förskjuta din menstruation.

Om du vill ändra menstruationens startdag

Om du tar dina tabletter på ett korrekt sätt, kommer du att få din mens under placebodagarna. Om du vill förändra startdagen kan du minska antalet placebodagar – när du tar de vita placebotabletterna – men aldrig förlänga dem (4 är maximalt antal). Till exempel om du startar med placebotabletterna på en fredag och du vill ändra detta till en tisdag (3 dagar tidigare) så måste du börja på en ny

blisterkarta 3 dagar tidigare än vanligt. Det kan hända att du inte får någon menstruation under den förkortade tiden då du tar placebotabletter. Du kan få en stänklödning (några droppar blod) eller en genombrottsblödning under tiden du tar de rosa aktiva tabletterna i nästa blisterkarta.

Om du är osäker på hur du ska gå tillväga, fråga din läkare, barnmorska eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta Drovelis

Du kan sluta ta Drovelis när som helst. Om du inte vill bli gravid, ska du rådfråga din läkare/barnmorska om andra preventivmedelsmetoder.

Om du slutar med Drovelis för att du vill bli gravid, rekommenderas att du väntar tills du haft en naturlig menstruationsblödning innan du försöker bli gravid. Detta gör det lättare för dig att beräkna när barnet kommer att födas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, barnmorska eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Om du får någon biverkning, framför allt om den är allvarlig eller inte försvinner, eller om din hälsa förändras och du tror det kan bero på Drovelis, tala med din läkare.

En ökad risk för blodproppar i venerna (venös tromboemboli (VTE)) eller blodproppar i artärer (arteriell tromboemboli (ATE)) finns hos alla kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel. För mer detaljerad information om de olika riskerna vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel, se avsnitt 2, "Vad du behöver veta innan du använder Drovelis".

Följande biverkningar har sammankopplats med användning av Drovelis:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- humörstörningar och -rubbningar, störd sexlust
- huvudvärk
- buksmärta, illamående
- akne
- bröstsmärta, smärtsam mens, vaginal blödning (under eller utanför mensen, riklig, oregelbunden blödning)
- pendlande vikt.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- svampinfektion, infektion i slidan, urinvägsinfektion
- aptitförändringar (aptitstörning)
- depression, känslomässig störning, ångest, stress, sömnsvårigheter
- migrän, yrsel, stickningar, dåsighet
- värmevallningar
- svullnad i buken (magen), kräkningar, diarré
- håravfall, överdriven svettning (hyperhidros), torr hud, utslag, hudsvullnad
- ryggsmärta
- svullna bröst, knölar i bröstet, onormal blödning från könsorgan, smärta vid samlag, fibrocystisk bröstsjukdom (närvaro av en eller flera cystor i ett bröst), rikliga menstruationer, inga menstruationer, menstruationsrubbningar, premenstruellt syndrom, sammandragningar av livmodern, livmoder- eller slidblödning inklusive stänklödningar, flytningar från slidan, besvär från underlivet (torrhet, smärta, dålig lukt, obehag)
- utmattning, svullnad av delar av kroppen, t.ex. fotleder (ödem), bröstsmärta, inte känna sig normal
- blodprover som visar förhöjda leverenzzymer, förändringar i vissa blodfetter (lipider).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- bröstinflammation
- godartad knöl i bröstet
- överkänslighet (allergi)
- vätskeansamling, ökade kaliumnivåer i blodet
- nervositet
- glömska
- torra ögon, dimsyn, synnedsättning
- yrsel
- högt eller lågt blodtryck, inflammation i en ven med bildning av en blodpropp (tromboflebit), åderbråck
- förstoppning, muntorrhet, matsmältningsbesvär, läppsvullnad, flatulens (gaser i magen), tarminflammation, sura uppstötningar, onormala tarmsammandragningar
- allergiska hudreaktioner, gyllenbruna pigmentfläckar på huden (kloasma) och andra pigmentstörningar, manlig hårväxt, överdriven hårväxt, hudsjukdomar som dermatit och klåda, mjäll och oljig hud (seborré) och andra hudsjukdomar
- muskel- och ledkramp, smärta och obehag
- urinvägssmärta, onormal urinlukt
- graviditet som inträffar utanför livmodern (utomkvedshavandeskap)
- cysta på äggstocken, ökat spontan mjölkutsöndring, bäckensmärta, missfärgning av bröstet, blödning under samlag, endometrierubbningar (rubbningar i livmoderns slemhinna), bröstvärtsbesvär, onormal livmoderblödning
- sjukdomskänsla och försämrad ork, ökad kroppstemperatur, smärta
- blodtrycksfall, förändringar i blodprover (onormalt njurfunktionstest, förhöjt kalium i blodet, förhöjt blodglukos, minskat hemoglobinvärde, järnbrist i blodet, blod i urinen)
- skadliga blodproppar i en ven, till exempel:
 - i ett ben eller en fot (dvs. DVT)
 - i en lunga (dvs. lungemboli)
 - hjärtinfarkt
 - stroke
 - mini-stroke eller tillfälliga strokeliknande symtom, så kallad transitorisk ischemisk attack (TIA)
 - blodproppar i lever, mage/tarm, njurar eller ögon

Risken att drabbas av en blodpropp kan vara högre om du har några andra tillstånd som ökar denna risk (se avsnitt 2 för mer information om de tillstånd som ökar risken för blodproppar och symtom på en blodpropp).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Drovelis ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före det utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är drospirenon och estetrol.

Varje rosa aktiv tablett innehåller 3 mg drospirenon och 14,2 mg estetrol (som estetrolmonohydrat).

Varje vit placebotablett innehåller inga aktiva substanser.

Övriga hjälpämnen är:

Rosa aktiva filmdragerade tabletter:

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat (se avsnitt 2 "Drovelis innehåller laktos och natrium"), natriumstärkelseglykolat (se avsnitt 2 "Drovelis innehåller laktos och natrium"), majsstärkelse, povidon K30, magnesiumstearat (E470b).

Tablettdragering:

Hypromellos (E464), hydroxipropylcellulosa (E463), talk (E553b), hydrogenerad bomullsfröolja, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172).

Vita filmdragerade placebotabletter:

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat (se avsnitt 2 "Drovelis innehåller laktos och natrium"), majsstärkelse, magnesiumstearat (E470b).

Tablettdragering:

Hypromellos (E464), hydroxipropylcellulosa (E463), talk (E553b), hydrogenerad bomullsfröolja, titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De aktiva filmdragerade tabletterna är rosa, 6 mm i diameter, runda, bikonvexa med en droppformad logotyp präglad på ena sidan.

De filmdragerade placebotabletterna är vita till benvita, 6 mm i diameter, runda, bikonvexa med en droppformad logotyp präglad på ena sidan.

Drovelis finns i blisterkartor med 28 filmdragerade tabletter (24 rosa aktiva tabletter och 4 vita placebotabletter) förpackade i en kartong. Förutom blisterkartan/orna innehåller Drovelis-kartongen ett förvaringsfodral och 1, 3, 6 eller 13 självhäftande klistermärke/n märkta med veckodagar. Antalet självhäftande klistermärken beror på antalet blisterkartor.

Förpackningsstorlekar: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) och 364 (13 × 28) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungern

Tillverkare

Haupt Pharma Münster GmbH

Schleebrüggenkamp 15

48159 Münster

Tyskland

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.