

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Drovelis, 3 mg/14,2 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda różowa tabletki powlekana zawierająca substancje czynne zawiera 3 mg drospirenonu i 14,2 mg estetrolu (w postaci estetrolu jednowodnego).

Każda biała tabletki powlekana placebo nie zawiera substancji czynnych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda różowa tabletki powlekana zawierająca substancje czynne zawiera 40 mg laktozy jednowodnej.

Każda biała tabletki powlekana placebo zawiera 68 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

Różowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana zawierająca substancję czynną, o średnicy 6 mm, z wytłoczonym po jednej stronie oznaczeniem w kształcie kropli.

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana placebo, o średnicy 6 mm, z wytłoczonym po jednej stronie oznaczeniem w kształcie kropli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Drovelis powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) oraz ryzyka ŻChZZ związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Drovelis, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jak rozpocząć przyjmowanie produktu Drovelis

- *Brak antykoncepcji hormonalnej (w poprzednim miesiącu)*

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w pierwszym dniu naturalnego cyklu miesięczkowego, tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

Jeśli pierwsza tabletki zostanie przyjęta w okresie od 2. do 5. dnia krwawienia miesięczkowego, produkt będzie skuteczny po upływie 7 kolejnych dni nieprzerwanego przyjmowania różowych tabletek zawierających substancję czynną. Dlatego też w ciągu tych pierwszych 7 dni należy stosować

niezawodną mechaniczną metodę antykoncepcji, taką jak prezerwatywa. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Drovelis należy wykluczyć ciążę.

- *Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (złożony doustny środek antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny, plaster)*

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania produktu Drovelis w pierwszym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, a najpóźniej w pierwszym dniu po zwykłej przerwie w stosowaniu tabletek lub po okresie stosowania tabletek placebo w ramach poprzedniego złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

W przypadku kobiet stosujących system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny, plaster należy rozpocząć przyjmowanie produktu Drovelis najlepiej w dniu usunięcia systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, plastra, a najpóźniej w terminie, w którym wymagane byłoby kolejne zastosowanie poprzednio stosowanego produktu leczniczego.

- *Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (tabletki zawierające wyłącznie progestagen, wstrzyknięcie, implant) lub domacicznego systemu uwalniającego progestagen (ang. Intra Uterine System, IUS)*

Stosowanie produktu Drovelis zamiast tabletki zawierającej wyłącznie progestagen można rozpocząć w dowolnym dniu cyklu (w przypadku stosowania implantu lub domacicznego systemu hormonalnego, przyjmowanie produktu Drovelis można rozpocząć w dniu jego usunięcia, w przypadku wstrzyknięć, przyjmowanie produktu Drovelis należy rozpocząć w dniu następnego zaplanowanego wstrzyknięcia), ale we wszystkich tych przypadkach należy zalecić pacjentce stosowanie dodatkowej mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni nieprzerwanego stosowania tabletek.

- *Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży*

Przyjmowanie produktu można rozpocząć natychmiast. Nie trzeba jednocześnie stosować dodatkowych metod antykoncepcji.

- *Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży*

Należy poinformować pacjentkę, że przyjmowanie tabletek należy rozpocząć między 21 a 28 dniem po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku gdyby pacjentka zaczęła stosować produkt w okresie późniejszym, należy zalecić jej stosowanie dodatkowej mechanicznej metody antykoncepcji przez pierwszych 7 dni nieprzerwanego stosowania tabletek. Gdyby jednak doszło do stosunku płciowego, przed rozpoczęciem stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę albo pacjentka powinna poczekać do pierwszego krwawienia miesiączkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

Pominięcie lub opóźnienie przyjęcia dawki

Poniższe zalecenia nie dotyczą pominięcia zastosowania białych tabletek z ostatniego rzędu blistra. W takim przypadku pominięte tabletki należy wyrzucić, aby uniknąć nieumyślnego przedłużenia fazy przyjmowania tabletek placebo.

Poniższe zalecenia dotyczą wyłącznie **ominięcia zastosowania różowych tabletek zawierających substancje czynne:**

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia różowej tabletki zawierającej substancje czynne upłynęły **mniej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Należy jak najszybciej przyjąć zapomnianą tabletkę, a kolejne tabletki stosować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu planowego przyjęcia różowej tabletki zawierającej substancje czynne upłynęły **24 godziny lub więcej**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może się zmniejszyć. W

przypadku pominięcia zastosowania tabletek należy postępować zgodnie z następującymi dwiema podstawowymi zasadami:

1. Zalecana długość przerwy w stosowaniu tabletek zawierających hormony wynosi 4 dni, w żadnym przypadku przyjmowania tabletek nie należy przerywać na dłużej niż 4 dni.
2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej uzyskuje się po 7 dniach nieprzerwanego przyjmowania różowych tabletek zawierających substancje czynne.

W związku z tym w codziennej praktyce należy kierować się następującymi zaleceniami:

Dzień 1-7

Należy jak najszybciej przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Przez następne 7 dni nieprzerwanego stosowania różowych tabletek zawierających substancje czynne należy stosować dodatkową barierową metodę antykoncepcji np. prezerwatywę. Istnieje ryzyko zajścia w ciążę w przypadku utrzymywania stosunków płciowych w ciągu 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki. Im więcej pominięto tabletek zawierających substancje czynne i im bliżej okresu stosowania tabletek placebo, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

Dzień 8-17

Należy jak najszybciej przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli pacjentka przyjmowała tabletki zgodnie z zaleceniami przez 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki, to stosowanie dodatkowych metod antykoncepcji nie jest wymagane. Jednakże, jeśli pacjentka zapomniała przyjąć więcej niż 1 tabletkę, powinna ona stosować dodatkową metodę antykoncepcji przez następnych 7 dni nieprzerwanego stosowania różowych tabletek zawierających substancje czynne.

Dzień 18-24

Ze względu na bliskość fazy przyjmowania tabletek placebo, gwałtownie wzrasta ryzyko zmniejszenia skuteczności antykoncepcji. Można zapobiec zmniejszonej skuteczności antykoncepcji poprzez odpowiednią zmianę schematu przyjmowania tabletek. Istnieją dwa schematy przyjmowania tabletek, opisane poniżej, bez konieczności stosowania dodatkowej metody antykoncepcji, pod warunkiem, że pacjentka przyjmowała tabletki zgodnie z zaleceniami przez 7 dni poprzedzających pominięcie pierwszej tabletki. Jeżeli pacjentka nie przyjmowała poprawnie tabletek przez 7 dni poprzedzających pominięcie tabletki, należy doradzić pacjentce postępowanie zgodne ze wskazówkami dotyczącymi pierwszego z dwóch schematów oraz zastosowanie dodatkowych środków ostrożności, aż do zakończenia nieprzerwanego przyjmowania różowych tabletek z substancjami czynnymi przez 7 dni.

1. Należy jak najszybciej przyjąć ostatnią pominiętą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie. Następne różowe tabletki zawierające substancje czynne należy przyjmować o zwykłej porze do czasu ich wykorzystania. Cztery białe tabletki placebo z ostatniego rzędu należy wyrzucić. Należy od razu rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra. Jest mało prawdopodobne, aby krwawienie z odstawienia wystąpiło do końca stosowania różowych tabletek zawierających substancje czynne w drugim opakowaniu, ale może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne podczas przyjmowania różowych tabletek z substancjami czynnymi.
2. Można również zaprzestać przyjmowania pozostałych różowych tabletek zawierających substancje czynne z blistra. W takim przypadku należy przyjmować białe tabletki placebo z ostatniego rzędu przez maksymalnie 4 dni, wliczając w to dni, w których tabletki zostały pominięte, a następnie kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra.

W przypadku pominięcia przyjęcia tabletek i braku krwawienia z odstawienia w fazie przyjmowania tabletek placebo należy wykluczyć ciążę.

Zalecenia w przypadku wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit

W przypadku ciężkich zaburzeń żołądka i jelit (np. wymioty lub biegunka), wchłanianie substancji czynnych może nie być całkowite i należy wówczas stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli w ciągu 3-4 godzin po przyjęciu różowej tabletki zawierającej substancje czynne wystąpią wymioty, tabletkę należy uznać za pominiętą i przyjąć nową tabletkę tak szybko jak to możliwe. Nową różową tabletkę zawierającą substancje czynne należy w miarę możliwości przyjąć w ciągu 24 godzin od zwykłej pory przyjmowania tabletek. Jeśli upłyną 24 godziny lub więcej od przyjęcia ostatniej tabletki, należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia tabletek, przedstawionymi w punkcie 4.2 „*Pominięcie lub opóźnienie przyjęcia dawki*”. Jeżeli kobieta nie chce zmieniać normalnego schematu stosowania tabletek, powinna przyjąć dodatkową(-e) różową(-e) tabletkę(-i) zawierającą(-e) substancje czynne z innego opakowania.

Jak opóźnić wystąpienie krwawienia

Aby opóźnić dzień wystąpienia krwawienia, należy kontynuować przyjmowanie tabletek z kolejnego opakowania produktu leczniczego, pomijając stosowanie białych tabletek placebo z bieżącego opakowania. Wydłużenie okresu do wystąpienia krwawienia może trwać według potrzeby, nawet do zakończenia przyjmowania różowych tabletek zawierających substancje czynne z drugiego opakowania. W czasie wydłużonego cyklu może wystąpić śródcykliczne krwawienie lub plamienie. Następnie, po przyjęciu tabletek placebo z drugiego opakowania, należy wznowić regularne przyjmowanie produktu Drovelis.

Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia na inny dzień tygodnia niż w stosowanym schemacie, można skrócić okres przyjmowania tabletek placebo o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest ryzyko, że krwawienie z odstawienia nie wystąpi i, że w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania będą występowały śródcykliczne krwawienia lub plamienia (podobnie jak w przypadku opóźnienia wystąpienia krwawienia).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjentki w podeszłym wieku

Stosowanie produktu Drovelis nie jest wskazane w okresie pomenopauzalnym.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie aktualnie dostępnych danych, stosowanie produktu jest przeciwwskazane u kobiet z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego Drovelis u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Badanie oceniające wpływ choroby wątroby na farmakokinetykę estetrolu przedstawiono w punkcie 5.2. Wyniki badania wskazują, że zwiększenie stężenia estetrolu w osoczu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby może mieć znaczenie kliniczne.

Na podstawie obecnie dostępnych danych stosowanie produktu u kobiet z ciężką chorobą wątroby jest przeciwwskazane, dopóki parametry czynności wątroby nie powrócą do normy (patrz punkt 4.3). Na podstawie obecnie dostępnych danych nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu Drovelis u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Drovelis potwierdzono u nastolatków po okresie dojrzewania w wieku poniżej 18 lat. Oczekuje się, że skuteczność antykoncepcyjna u nastolatków po

okresie dojrzewania będzie taka sama jak u kobiet w wieku 18 lat i starszych. Aktualne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. Nie jest właściwe stosowanie produktu leczniczego Drovelis u nastolatek przed wystąpieniem pierwszej miesiączki.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę przez kolejnych 28 dni. Tabletki należy przyjmować każdego dnia mniej więcej o tej samej porze, zgodnie z kolejnością zaznaczoną na blistrze, w razie potrzeby tabletkę popić niewielką ilością płynu. Przyjmowanie tabletek z każdego opakowania zaczyna się od 24 różowych tabletek zawierających substancje czynne, a następnie przyjmuje się 4 białe tabletki placebo. Kolejne opakowanie należy rozpocząć następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki z poprzedniego opakowania.

W opakowaniu znajdują się naklejki z oznaczeniem 7 dni tygodnia, na blistrze z tabletkami należy nakleić odpowiednią naklejkę z dniami tygodnia jako wskazówkę, kiedy przyjęto pierwszą tabletkę. Krwawienie z odstawienia zazwyczaj rozpoczyna się w 2. lub 3. dniu od rozpoczęcia przyjmowania białych tabletek placebo i może się nie zakończyć przed rozpoczęciem kolejnego opakowania. Patrz punkt 4.4 „Kontrola cyklu miesięczkowego”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ponieważ nie są jeszcze dostępne dane epidemiologiczne dotyczące złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estetrol, to uważa się, że przeciwwskazania dotyczące złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol odnoszą się również do stosowania produktu Drovelis. Nie należy stosować złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w przypadku obecności wymienionych niżej czynników. Jeżeli jakikolwiek z podanych objawów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania produktu Drovelis, należy natychmiast przerwać jego przyjmowanie.

- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)
 - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa – ŻChZZ występująca obecnie (leczona lekami przeciwzakrzepowymi) lub w przeszłości (np. zakrzepica żył głębokich [ZŻG] albo zatorowość płucna [ZP]).
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, na przykład oporność na aktywowane białko C (w tym obecność czynnika V Leiden), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S.
 - Rozległy zabieg chirurgiczny z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4).
 - Wysokie ryzyko rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w wyniku obecności wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).
- Występowanie lub ryzyko wystąpienia tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (TChZZ)
 - Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa – występująca obecnie lub w przeszłości (np. zawał mięśnia sercowego) albo obecność objawów zwiastujących chorobę (np. dusznica bolesna).
 - Choroba naczyń mózgowych – występujący obecnie lub w przeszłości udar mózgu albo obecność objawów zwiastujących chorobę (np. przemijający napad niedokrwienia mózgu [ang. transient ischaemic attack, TIA]).
 - Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, na przykład hiperhomocysteinemii i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy).
 - Występowanie w przeszłości migrenowych bólów głowy z ogniskowymi objawami neurologicznymi.

- Wysokie ryzyko rozwoju tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej w wyniku obecności wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) albo jednego poważnego czynnika ryzyka, takiego jak:
 - cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi;
 - ciężkie nadciśnienie;
 - ciężka dyslipoproteinemia.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości ciężkiej choroby wątroby dopóki wskaźniki czynności wątroby nie powrócą do normy.
- Ciężka niewydolność nerek lub ostra niewydolność nerek.
- Występowanie obecnie lub w przeszłości nowotworów wątroby (łagodnych lub złośliwych).
- Wystąpienie lub podejrzenie wystąpienia nowotworów zależnych od hormonów płciowych (np. nowotworów narządów płciowych lub piersi).
- Krwawienia z pochwy o nieznanej etiologii.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jeżeli występuje którykolwiek z podanych poniżej stanów lub czynników ryzyka, przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Drovelis należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego.

W przypadkach nasilenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka, pacjentce należy zalecić, aby poinformowała o tym lekarza, który zdecyduje czy powinna przerwać przyjmowanie produktu Drovelis. Wszystkie dane przedstawione poniżej oparte są na wynikach badań epidemiologicznych dla złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol. Produkt leczniczy zawiera estetrol. Ponieważ nie są jeszcze dostępne dane epidemiologiczne dotyczące złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estetrol, to uważa się, że ostrzeżenia te dotyczą również stosowania produktu Drovelis.

W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia ŻChZZ lub TChZZ należy zaprzestać stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W przypadku rozpoczęcia leczenia przeciwzakrzepowego należy rozpocząć stosowanie odpowiedniej alternatywnej metody antykoncepcji niehormonalnej ze względu na teratogenność leczenia przeciwzakrzepowego (kumaryna).

Zaburzenia krążenia

Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

U kobiet przyjmujących jakiekolwiek złożone hormonalne środki antykoncepcyjne ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest większe niż u osób, które takiej antykoncepcji nie stosują.

Stosowanie produktów zawierających etynyloestradiol w małych dawkach (< 50 µg etynyloestradiolu) w skojarzeniu z lewonorgestrellem, norgestymatem lub noretysterone związane jest z najmniejszym ryzykiem ŻChZZ. Dotychczas nie ustalono, jak duże ryzyko wiąże się z przyjmowaniem produktu leczniczego Drovelis w porównaniu z produktami o mniejszym ryzyku. Decyzja dotycząca stosowania jakiegokolwiek produktu innego niż te, w przypadku których ryzyko ŻChZZ uznano za najmniejsze, powinna być podejmowana wyłącznie po uświadomieniu pacjentce, jakie ryzyko ŻChZZ wiąże się z przyjmowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i w jaki sposób stwierdzone u niej czynniki ryzyka wpływają na to zagrożenie oraz poinformowaniu jej, że ryzyko rozwoju ŻChZZ jest największe w pierwszym roku stosowania antykoncepcji.

Istnieją pewne dowody świadczące o tym, że ryzyko zwiększa się w przypadku wznowienia przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych po przerwie trwającej co najmniej 4 tygodnie.

U około 2 na 10 000 kobiet, które nie są w ciąży i nie przyjmują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w ciągu jednego roku dojdzie do rozwoju ŻChZZ. U poszczególnych kobiet ryzyko to może być jednak znacznie większe, w zależności od występujących u nich czynników ryzyka (patrz poniżej).

Badania epidemiologiczne wykazały, że u 6 do 12 na 10 000 kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne w małych dawkach (< 50 µg etynyloestradiolu) w ciągu jednego roku rozwinie się ŻChZZ.

Szacuje się¹, że ŻChZZ rozwinie się w ciągu jednego roku u 9 do 12 na 10 000 kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol i drospirenon w porównaniu do około 6² na 10 000 kobiet przyjmujących lewonorgestrel.

Nie wiadomo jeszcze, w jaki sposób ryzyko wystąpienia ŻChZZ podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estetrol i drospirenon jest porównywalne z ryzykiem związanym ze stosowaniem w małych dawkach złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.

Liczba stwierdzonych rocznie przypadków ŻChZZ związanych z przyjmowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w małych dawkach jest mniejsza niż przewidywana w przypadku kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

ŻChZZ może spowodować śmierć w 1-2% przypadków.

W bardzo rzadkich przypadkach, u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, występowała również zakrzepica w innych naczyniach żylnych i tętniczych, np. wątroby, krezki, nerek lub siatkówki.

Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, zwłaszcza gdy jest ich wiele (patrz tabela 1).

Stosowanie produktu leczniczego Drovelis jest przeciwwskazane u kobiet z licznymi czynnikami ryzyka, które wiążą się z dużym ryzykiem zakrzepicy żylnych (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety stwierdza się więcej niż jeden czynnik ryzyka, zagrożenie może być większe w porównaniu z tym, które wynikałoby z sumy poszczególnych czynników – w takim przypadku należy wziąć pod uwagę całkowite ryzyko ŻChZZ. Jeżeli stosunek korzyści do ryzyka uznany zostanie za negatywny, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela 1: Czynniki ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI] powyżej 30 kg/m ²).	Ryzyko zwiększa się znacząco wraz ze wzrostem wartości BMI. Należy to uwzględnić zwłaszcza w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg chirurgiczny, wszelkie operacje kończyn	W takiej sytuacji zaleca się przerwanie przyjmowania tabletek (w przypadku planowej

¹Te przypadki zostały oszacowane na podstawie łącznej liczby danych z badań epidemiologicznych, przy użyciu względnych zagrożeń dla różnych produktów leczniczych w porównaniu ze złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi lewonorgestrel.

² Mediana wynosząca 5-7 przypadków na 10 000 „kobietolat” – na podstawie ryzyka względnego ustalonego dla osób przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel w porównaniu z ryzykiem u osób niestosujących antykoncepcji, które określono jako wartość mieszczącą się w zakresie od 2,3 do 3,6.

dolnych lub narządów miednicy, operacje neurochirurgiczne albo poważny uraz. Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem trwająca dłużej niż 4 godziny, również może być czynnikiem ryzyka rozwoju ŻChZZ, zwłaszcza u kobiet z innymi czynnikami ryzyka.	operacji co najmniej 4 tygodnie przed zabiegiem) i wznowienie ich stosowania nie wcześniej niż po 2 tygodniach od ponownego uruchomienia. Żeby uniknąć niepożądaney ciąży, należy stosować inną metodę antykoncepcji. Jeśli produktu leczniczego Drovelis nie odstawiono odpowiednio wcześniej, należy rozważyć włączenie leków przeciwzakrzepowych.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa lub rodziców, zwłaszcza w stosunkowo młodym wieku, np. przed ukończeniem 50. roku życia)	W przypadku podejrzenia skłonności dziedzicznych, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych pacjentkę należy skierować na konsultację specjalistyczną.
Inne schorzenia związane z występowaniem ŻChZZ	Choroba nowotworowa, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe choroby zapalne jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa.
Postępujący wiek	Zwłaszcza powyżej 35 lat.

Nie ustalono wspólnego stanowiska w sprawie potencjalnego związku żyłaków i zakrzepowego zapalenia żył powierzchownych z występowaniem lub progresją zakrzepicy żyłnej.

Należy uwzględnić zwiększenie ryzyka rozwoju choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży, a zwłaszcza w okresie 6 tygodni po porodzie (informacje dotyczące „Ciąży i laktacji” patrz punkt 4.6).

Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna)

Należy zalecić pacjentce, aby w przypadku wystąpienia objawów natychmiast zgłosiła się do lekarza i poinformowała fachowy personel medyczny o przyjmowaniu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Do objawów zakrzepicy żył głębokich (ZZG) można zaliczyć:

- obrzęk jednej nogi i (lub) stopy albo obrzęk zlokalizowany wzdłuż przebiegu naczynia żylnego kończyny dolnej;
- ból lub tkliwość kończyny dolnej, które mogą być odczuwane tylko w pozycji stojącej lub podczas chodzenia;
- zwiększona temperatura chorej kończyny dolnej; zaczerwienienie lub zmiana zabarwienia skóry kończyny.

Do objawów zatorowości płucnej (ZP) można zaliczyć:

- nagłe wystąpienie duszności lub zwiększenie częstości oddychania z niewyjaśnionych przyczyn;
- nagły kaszel, któremu może towarzyszyć krwioplucie;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- silne uczucie zamroczenia lub zawroty głowy;
- szybkie lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. duszność, kaszel) są nieswoiste i mogą być błędnie uznane za objawy schorzeń częściej występujących lub mniej poważnych (np. zakażenia dróg oddechowych). Do innych objawów niedrożności naczyń żylnych można zaliczyć: nagłe wystąpienie bólu, obrzęki i lekkie zasinienie skóry kończyn.

W przypadku niedrożności naczyń ocznych, może dojść do osłabienia ostrości widzenia bez dolegliwości bólowych, które z czasem może się nasilić prowadząc do utraty wzroku. Czasami utrata wzroku może wystąpić niemal natychmiast.

Ryzyko tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej

Badania epidemiologiczne wykazały związek między stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych a zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej (zawał mięśnia sercowego) lub incydentu naczyniowo-mózgowego (np. przemijający napad niedokrwienności mózgu, udar mózgu). Tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy może zakończyć się śmiercią.

Czynniki ryzyka rozwoju tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej

Ryzyko wystąpienia powikłań w postaci tętniczych incydentów zakrzepowo-zatorowych lub incydentu naczyniowo-mózgowego u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone w przypadku obecności czynników ryzyka (patrz tabela 2). Stosowanie produktu leczniczego Drowelis jest przeciwwskazane u kobiet z jednym poważnym lub licznymi czynnikami ryzyka TChZZ, które wiążą się z dużym ryzykiem zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety stwierdza się więcej niż jeden czynnik ryzyka, zagrożenie może być większe w porównaniu z tym, które wynikałoby z sumy ryzyka poszczególnych czynników – w takim przypadku należy wziąć pod uwagę ryzyko całkowite. Jeżeli stosunek korzyści do ryzyka uznany zostanie za negatywny, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

Tabela 2: Czynniki ryzyka rozwoju tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej

Czynnik ryzyka	Uwagi
Postępujący wiek	Zwłaszcza powyżej 35 lat.
Palenie	Kobietom, które chcą przyjmować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, należy zalecić zaprzestanie palenia. Kobietom w wieku powyżej 35 lat, które nie zrezygnują z palenia, należy zdecydowanie zalecić stosowanie innej metody antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI] powyżej 30 kg/m ²)	Ryzyko zwiększa się znacząco wraz ze wzrostem wartości BMI. Jest to szczególnie istotne w przypadku współistnienia innych czynników ryzyka.
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej u rodzeństwa lub rodziców, zwłaszcza w stosunkowo młodym wieku, np. przed ukończeniem 50. roku życia)	W przypadku podejrzenia skłonności dziedzicznych, przed podjęciem decyzji o zastosowaniu jakiegokolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych pacjentkę należy skierować na konsultację specjalistyczną.
Migrenowe bóle głowy	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migrenowych bólów głowy w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (które może być objawem zwiastującym wystąpienie incydentu)

	naczyniowo-mózgowego) może stanowić powód natychmiastowego ich odstawienia.
Inne schorzenia związane z występowaniem niepożądanych incydentów naczyniowych	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawek serca oraz migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia i toczeń rumieniowaty układowy.

Objawy tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej

Należy zalecić pacjentce, aby w przypadku wystąpienia objawów natychmiast zgłosiła się do lekarza i poinformowała fachowy personel medyczny o przyjmowaniu złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Do objawów napadu naczyniowo-mózgowego można zaliczyć:

- nagle zdrętwienie lub osłabienie mięśni twarzy, ramion lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagle trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utrata równowagi lub koordynacji;
- nagle pojawienie się dezorientacji, trudności z mówieniem lub rozumieniem mowy;
- nagle zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagły, silny lub długotrwały ból głowy o nieznanej przyczynie;
- utrata przytomności lub omdlenie bez drgawek lub z drgawkami.

Krótkotrwałe utrzymywanie się objawów wskazuje na przemijający napad niedokrwienia mózgu.

Do objawów zawału mięśnia sercowego można zaliczyć:

- ból, uczucie dyskomfortu, ucisku, przytłaczającego ciężaru, ściskania lub pełności w klatce piersiowej, kończynie górnej lub poniżej mostka;
- ból promieniujący do pleców, żuchwy, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności w jamie brzusznej, uczucie dławienia lub niestrawność;
- poty, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub duszność;
- szybkie lub nieregularne bicie serca.

Nowotwory

W niektórych badaniach epidemiologicznych wykazano zwiększone ryzyko wystąpienia raka szyjki macicy u kobiet długotrwałe stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne (> 5 lat). Jednak wiele kontrowersji nadal wywołuje kwestia, do jakiego stopnia wpływ na wielkość tego ryzyka wywierają np. zachowania seksualne lub inne czynniki, takie jak wirus brodawczaka ludzkiego (HPV).

Podczas stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych w większych dawkach (50 µg etynyloestradiolu) występuje zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka endometrium i raka jajnika. Nie potwierdzono jeszcze, czy dotyczy to również złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estetrol.

Z metaanalizy 54 badań epidemiologicznych wynika, że u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol istnieje nieznacznie zwiększone ryzyko względne (RR=1,24) wystąpienia raka piersi. Ryzyko to stopniowo zmniejsza się w czasie 10 lat po zaprzestaniu stosowania złożonej antykoncepcji hormonalnej. Ponieważ u kobiet w wieku poniżej 40 lat rak piersi występuje rzadko, zwiększona liczba rozpoznań raka piersi u kobiet obecnie lub w przeszłości stosujących złożoną antykoncepcję hormonalną jest stosunkowo niewielka w porównaniu z ogólnym ryzykiem wystąpienia raka piersi. Przypadki raka piersi rozpoznane u kobiet, które kiedykolwiek stosowały antykoncepcję hormonalną, są na ogół mniej zaawansowane klinicznie niż przypadki rozpoznane u kobiet nigdy niestosujących antykoncepcji. Obserwowane zwiększone ryzyko może być spowodowane wcześniejszym rozpoznawaniem raka piersi u kobiet stosujących

złożoną antykoncepcję hormonalną, działaniem biologicznym złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych lub obu tych czynników łącznie.

W rzadkich przypadkach, u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol, występowały łagodne lub rzadziej złośliwe nowotwory wątroby. W pojedynczych przypadkach nowotwory te prowadziły do krwotoków do jamy brzusznej zagrażających życiu. Z tego względu u kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną, u których występuje ostry ból brzucha, powiększenie wątroby lub objawy krwotoku wewnętrznego, należy w rozpoznaniu różnicowym wziąć pod uwagę ryzyko nowotworu wątroby.

Wirusowe zapalenie wątroby typu C

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir z parytaprawirem i rytonawirem oraz dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny, zwiększenie aktywności AlAT do wartości ponad 5-krotnie większych niż górna granica normy (GGN) występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Dodatkowo, również u pacjentek leczonych glekaprawirem z pibrentaswirem lub sofosbuwirem z welpataswirem i woksylaprawirem obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących produkty zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne. U kobiet przyjmujących produkty zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, odsetek zwiększenia aktywności AlAT był podobny jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru z parytaprawirem i rytonawirem oraz dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, a także ze schematem zawierającym glekaprawir z pibrentaswirem lub sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprawirem. Patrz również punkt 4.5.

Inne uwarunkowania

Składnik progestagenowy produktu Drovelis, drospirenon, jest antagonistą aldosteronu mającym właściwości oszczędzające potas. W większości przypadków nie należy oczekiwać wzrostu stężenia potasu. W badaniu klinicznym z zastosowaniem drospirenonu, u niektórych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek jednocześnie stosujących produkty lecznicze oszczędzające potas, stężenie potasu w surowicy krwi nieznacznie wzrosło, ale nieistotnie podczas przyjmowania drospirenonu w dawce 3 mg przez 14 dni. Dlatego też zaleca się sprawdzenie stężenia potasu w surowicy podczas pierwszego cyklu leczenia produktem Drovelis u pacjentek z niewydolnością nerek i stężeniem potasu w surowicy przed leczeniem w górnym zakresie referencyjnym, a zwłaszcza w trakcie jednoczesnego stosowania produktów leczniczych oszczędzających potas. Patrz również punkt 4.5.

Ryzyko zapalenia trzustki może być większe u kobiet stosujących złożone doustne środki antykoncepcyjne w przypadku stwierdzenia u nich lub członków najbliższej rodziny hipertriglicydemii.

Mimo że u wielu kobiet stosujących złożoną doustną antykoncepcję hormonalną odnotowano nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego, istotny wzrost ciśnienia jest rzadki. Dokładnie nie ustalono związku między stosowaniem złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej a nadciśnieniem tętniczym. Jednakże, w razie utrzymywania się istotnego wzrostu ciśnienia tętniczego w czasie stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego wskazane jest wstrzymanie jego stosowania i rozpoczęcie leczenia nadciśnienia. Jeśli lekarz uzna to za stosowne, po uzyskaniu prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego za pomocą leków można powrócić do stosowania złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej.

Istnieją doniesienia o wystąpieniu lub progresji następujących zaburzeń w czasie ciąży lub stosowania złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej, jakkolwiek brak jest jednoznacznych dowodów potwierdzających ich związek ze stosowaniem złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej: żółtaczka i

(lub) świąd związane z cholestazą; kamica żółciowa; porfiria; toczeń rumieniowaty układowy; zespół hemolityczno-mocznicowy; płasawica Sydenhama; opryszczka ciężarnych; utrata słuchu spowodowana otosklerozą.

Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą stwarzać konieczność odstawienia złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej do czasu normalizacji parametrów czynności wątroby. Nawrót żółtaczki cholestatycznej, która występowała w czasie ciąży lub poprzedniego stosowania hormonów płciowych, wymaga przerwania stosowania złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej.

Chociaż złożone doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na insulinooporność obwodową oraz tolerancję glukozy, nie ma dowodów potwierdzających konieczność zmiany ustalonej terapii przeciwcukrzycowej u kobiet przyjmujących złożone doustne środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (< 50 µg etynyloestradiolu). Niemniej jednak należy dokładnie monitorować stan kobiet chorujących na cukrzycę podczas stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, szczególnie w okresie pierwszych kilku miesięcy.

Wykazano związek pomiędzy stosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych a nasileniem depresji, padaczką, chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

Niekiedy może pojawić się ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety ze skłonnością do ostudy powinny unikać ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe w okresie przyjmowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Konsultacja i (lub) badanie lekarskie

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem przyjmowania produktu Drovelis należy zebrać pełny wywiad chorobowy (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze krwi i przeprowadzić badanie przedmiotowe biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Istotne jest zwrócenie uwagi pacjentki na informacje o zakrzepicy naczyń żylnych i tętniczych z uwzględnieniem ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Drovelis w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawów ŻChZZ i TChZZ, znanych czynników ryzyka oraz wskazówek dotyczących postępowania w przypadku podejrzenia zakrzepicy. Należy również polecić pacjentce, aby uważnie przeczytała ulotkę dla pacjenta i stosowała się do podanych w niej zaleceń. Częstość i zakres badań należy ustalić na podstawie obowiązującej praktyki i dostosować do każdej pacjentki. Pacjentkę należy poinformować, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) i (lub) zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS) ani innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Zmniejszona skuteczność antykoncepcyjna

Skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w przypadku pominięcia tabletek (patrz punkt 4.2), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego podczas przyjmowania różowych tabletek zawierających substancje czynne (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Kontrola cyklu miesięczkowego

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienie lub krwawienie), zwłaszcza w pierwszych miesiącach przyjmowania tabletek. Dlatego też, ocena wszelkich nieregularnych krwawień ma znaczenie dopiero po okresie adaptacji, wynoszącym około 3 cykli. Odsetek kobiet stosujących produkt Drovelis, u których występowało plamienie lub krwawienie środcykliczne, wynosił od 14 do 20%. Większość z tych przypadków dotyczyła tylko plamienia.

Jeżeli nieregularne krwawienia utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle, należy rozważyć niehormonalne przyczyny i przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Diagnostyka może obejmować wyłyżeczowanie jamy macicy.

U niewielkiego odsetka kobiet (6-8%), w trakcie fazy przyjmowania tabletek placebo może nie wystąpić krwawienie z odstawienia. W przypadku braku krwawienia z odstawienia, jeżeli produkt Drovelis był przyjmowany zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo ciąży jest niewielkie. Jeżeli jednak nie przyjmowano produktu Drovelis zgodnie z zaleceniami lub nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży zanim będzie ona kontynuować stosowanie produktu Drovelis.

Badania laboratoryjne

Stosowanie antykoncepcji hormonalnej może wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym parametrów biochemicznych czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, na stężenie białek (nośnikowych) w osoczu, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (ang. corticosteroid binding globulin, CBG) i frakcji lipidowych/lipoproteinowych, na parametry metabolizmu węglowodanów oraz parametry krzepnięcia i fibrynolizy. Mimo tych odchyleń poszczególne parametry na ogół pozostają w granicach normy laboratoryjnej. Drospirenon powoduje wzrost aktywności reniny w osoczu i aldosteronu w osoczu wywołany przez łagodne działanie antymineralokortykoidowe.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt Drovelis

Mogą wystąpić interakcje pomiędzy doustnymi środkami antykoncepcyjnymi a produktami leczniczymi indukującymi enzymy mikrosomalne, powodując zwiększenie klirensu hormonów płciowych, co może prowadzić do krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) nieskuteczności antykoncepcji.

- Postępowanie

Indukcja enzymów może pojawić się już po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymów jest na ogół obserwowana w ciągu kilku tygodni. Po przerwaniu leczenia produktem leczniczym, indukcja enzymów może się utrzymywać przez około 4 tygodnie.

- Leczenie krótkotrwałe

Kobiety przyjmujące leczenie produktami leczniczymi indukującymi enzymy powinny tymczasowo stosować metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcji oprócz złożonego hormonalnego środka

antykonieczny. Metoda mechaniczną należy stosować przez cały czas jednoczesnego leczenia produktem leczniczym i przez 28 dni po zakończeniu leczenia. Jeżeli leczenie produktem leczniczym jest stosowane po zakończeniu przyjmowania różowych tabletek z substancjami czynnymi w opakowaniu złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, białe tabletki placebo należy wyrzucić i natychmiast rozpocząć kolejne opakowanie złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego.

- *Leczenie długotrwałe*

U kobiet stosujących długotrwałe leczenie substancjami czynnymi indukującymi enzymy wątrobowe, zaleca się stosowanie innej skutecznej, niehormonalnej metody antykoncepcji.

W literaturze opisano następujące interakcje.

Produkty lecznicze zwiększające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (indukcja enzymów)

Barbiturany, bozentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna i produkty lecznicze stosowane w leczeniu HIV (np. rytonawir, newirapina i efawirenz) i prawdopodobnie również felbamat, gryzeofulwina, okskarbazepina, topiramata, a także ziołowe preparaty zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Produkty lecznicze o zmiennym wpływie na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych

W przypadku jednoczesnego stosowania ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi wiele skojarzeń inhibitorów proteazy HIV i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenów i progestagenów w osoczu. Wpływ tych zmian może mieć znaczenie kliniczne w niektórych przypadkach.

W związku z tym w celu określenia potencjalnych interakcji i wszelkich powiązanych zaleceń, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi jednocześnie podawanych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu HIV/HCV. W razie jakichkolwiek wątpliwości kobiety stosujące inhibitor proteazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy powinny stosować dodatkową metodę barierową antykoncepcji.

Produkty lecznicze zmniejszające klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (inhibitory enzymów)

Znaczenie kliniczne potencjalnych interakcji z inhibitorami enzymów pozostaje nieznane. Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 może zwiększyć stężenie estrogenów lub progestagenów w osoczu krwi lub jednego i drugiego.

- *Potencjalne interakcje z drospirenonem*

W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek skojarzenia drospirenonu (3 mg/dobę)/etynyloestradiolu (0,02 mg/dobę), jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu przez 10 dni zwiększało pole pod krzywą w okresie 24 godzin ($AUC_{(0-24\text{ h})}$) drospirenonu (i etynyloestradiolu) o 2,7 raza (i odpowiednio 1,4 raza).

- *Potencjalne interakcje z estetrollem*

Estetrol jest głównie glukuronizowany przez enzym UDP-glukuronylotransferazę (UGT) 2B7 (patrz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”). Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji z estetrollem i kwasem walproinowym będącym silnym inhibitorem UGT.

Wpływ produktu Drovelis na inne produkty lecznicze

Doustne środki antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm niektórych innych substancji czynnych. W związku z tym stężenie w osoczu i w tkankach może się zwiększyć (np. cyklosporyna) lub zmniejszyć (np. lamotrygina).

Na podstawie badań hamowania *in vitro* i badań interakcji *in vivo* u ochotniczek stosujących omeprazol, symwastatynę i midazolam jako substraty markerowe, interakcja drospirenonu w dawkach 3 mg z metabolizmem innych substancji czynnych jest mało prawdopodobna.

Na podstawie badań hamowania *in vitro*, interakcja estetrolu zawartego w produkcie Drovelis z metabolizmem innych substancji czynnych jest mało prawdopodobna.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych na HCV zawierających ombitaswir z parytaprewirem i rytonawirem oraz dazabuwir, z rybawiryną lub bez rybawiryny, może zwiększać ryzyko zwiększenia aktywności ALAT u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone doustne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.4). U kobiet przyjmujących produkty zawierające estrogeny inne niż etynyloestradiol, odsetek zwiększenia aktywności ALAT był podobny, jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę kobiet przyjmujących te inne estrogeny należy zachować ostrożność podczas ich jednoczesnego podawania ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru z parytaprewirem i rytonawirem oraz dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, a także ze schematem zawierającym glekaprewir z pibrentaswirem lub sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprewirem (patrz punkt 4.4).

U pacjentek bez zaburzeń czynności nerek jednoczesne stosowanie drospirenonu i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) nie wykazało istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy. Niemniej jednak nie badano jednoczesnego stosowania produktu Drovelis z antagonistami aldosteronu lub diuretykami oszczędzającymi potas. W takim przypadku podczas pierwszego cyklu leczenia należy zbadać stężenie potasu w surowicy krwi. Patrz również punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Drovelis nie jest wskazany do stosowania w okresie ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu Drovelis, należy przerwać jego stosowanie.

Istnieje ograniczona ilość danych dotyczących stosowania produktu Drovelis u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Na podstawie badań na zwierzętach nie można wykluczyć szkodliwego wpływu związanego z hormonalnym działaniem substancji czynnych.

Przed wznowieniem przyjmowania produktu Drovelis należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko wystąpienia ŻChZZ w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Małe ilości steroidów antykoncepcyjnych i metabolitów mogą przenikać do mleka ludzkiego i mogłyby wpływać na noworodki/dzieci.

Stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może mieć wpływ na karmienie piersią, ponieważ środki te mogą zmniejszać ilość oraz zmieniać skład mleka ludzkiego. Dlatego też, nie należy zalecać stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych do czasu

całkowitego zakończenia karmienia piersią, a kobietom chcącym karmić piersią należy zaproponować alternatywną metodę antykoncepcji.

Płodność

Produkt Drovelis jest wskazany jako doustna antykoncepcja. Informacje dotyczące powrotu do płodności podano w punkcie 5.1.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Drovelis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania produktu leczniczego Drovelis są: krwawienia acykliczne (4,3%), bóle głowy (3,2%), trądzik (3,2%), krwawienie z pochwy (2,7%) i bolesne miesiączkowanie (2,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej (patrz tabela 3).
Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Tabela 3: Wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zakażenie grzybicze zakażenie pochwy zakażenie dróg moczowych	zapalenie sutka
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			gruczolakowłókniak piersi
Zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zaburzenia apetytu	hiperkaliemia zatrzymanie płynów
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia nastroju ⁽¹⁾ zaburzenie libido	depresja ⁽²⁾ zaburzenia lękowe ⁽³⁾ bezsenna zaburzenia emocjonalne ⁽⁴⁾ stres	nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	migrena zawroty głowy parestezje	amnezja

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
		senność	
Zaburzenia oka			niedowidzenie niewyraźne widzenie zespół suchego oka
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy
Zaburzenia naczyńniowe		uderzenia gorąca	nadciśnienie tętnicze zakrzepica żył zakrzepowe zapalenie żył niedociśnienie tętnicze żylaki
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha nudności	wzdęcie brzucha wymioty biegunka	choroba refluksowa przełyku zapalenie jelita grubego zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego zaparcia niestrawność wzdęcia suchość w jamie ustnej obrzęk warg
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik	wypadanie włosów nadmierna potliwość ⁽⁵⁾ zaburzenia skóry ⁽⁶⁾	zapalenie skóry ⁽⁷⁾ zaburzenia pigmentacji ⁽⁸⁾ nadmierne owłosienie łojotok świąd opuchlizna twarzy pokrzywka przebarwienia skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle pleców	kurcze mięśni dyskomfort w kończynach obrzęk stawów ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			skurcz pęcherza nieprawidłowy zapach moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			ciąża pozamaciczna
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	ból piersi krwawienie acykliczne krwawienia z pochwy bolesne miesiączkowanie nadmiernie obfite miesiączki	nieprawidłowe krwawienie z odstawienia ⁽⁹⁾ obrzęk piersi zaburzenie sromu i pochwy ⁽¹⁰⁾ wydzielina z pochwy zespół przedmiesiączkowy zgrubienia w piersi ⁽¹¹⁾	torbiel jajnika zaburzenia laktacji zaburzenia endometrium nieprawidłowe krwawienie z macicy ból miednicy zaburzenia sutka przebarwienie piersi krwawienie po stosunku

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
		skurcz macicy krwotok maciczny krwotok miesięczkowy dyspareunia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie obrzęk ból w klatce piersiowej zaburzone samopoczucie	złe samopoczucie ⁽¹²⁾ ból hipertermia
Badania diagnostyczne	wahania masy ciała	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych nieprawidłowe stężenie lipidów	podwyższone ciśnienie krwi nieprawidłowy wynik badania czynności nerek zwiększone stężenie potasu we krwi zwiększone stężenie glukozy we krwi zmniejszenie stężenia hemoglobiny zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy krew w moczu

⁽¹⁾ w tym labilność emocjonalna, złość, euforyczny nastrój, drażliwość, zmiany nastroju i wahania nastroju

⁽²⁾ w tym depresyjny nastrój, objaw depresyjny, płaczliwość i depresja

⁽³⁾ w tym pobudzenie, lęk, uogólnione zaburzenia lękowe i atak paniki

⁽⁴⁾ w tym zaburzenie emocjonalne, stres emocjonalny i płacz

⁽⁵⁾ w tym nocne poty, nadmierne pocenie się i zimne poty

⁽⁶⁾ w tym suchość skóry, wysypka i obrzęk skóry

⁽⁷⁾ w tym zapalenie skóry i wyprysk

⁽⁸⁾ w tym ostuda i hiperpigmentacja skóry

⁽⁹⁾ w tym nieprawidłowe krwawienie z odstawienia, brak miesiączki, zaburzenia menstruacyjne, nieregularne miesięczkowanie, rzadkie miesięczkowanie i częste miesięczkowanie

⁽¹⁰⁾ w tym nieprzyjemny zapach z pochwy, dyskomfort w obrębie sromu i pochwy, suchość w obrębie sromu i pochwy, ból w obrębie sromu i pochwy, świąd w obrębie sromu i pochwy oraz uczucie pieczenia w obrębie sromu i pochwy

⁽¹¹⁾ w tym zgrubienia w piersi i torbiele w piersi

⁽¹²⁾ w tym złe samopoczucie i pogorszenie stanu sprawności

Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększenie ryzyka wystąpienia tętniczych i żylnych zdarzeń zakrzepowych i zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, przemijających napadów niedokrwienia mózgu, zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej. Zagadnienie to omówiono dokładniej w punkcie 4.4.

Zgłaszano następujące ciężkie działania niepożądane u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, które omówiono w punkcie 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”:

- Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe;
- Nadciśnienie tętnicze;
- Guzy wątroby;

- Występowanie lub pogorszenie schorzeń, dla których powiązanie ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie jest jednoznaczne: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, padaczka, mięśniak macicy, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, pemfigoid ciążowych, płasawica Sydenhama, zespół hemolityczno-mocznicowy, żółtaczkę cholestatyczną;
- Ostuda;
- Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby mogą stwarzać konieczność odstawienia złożonej doustnej antykoncepcji hormonalnej do czasu normalizacji parametrów czynności wątroby;
- Egzogenne estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Częstość rozpoznania raka piersi jest bardzo nieznacznie zwiększona wśród kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Ponieważ u kobiet w wieku poniżej 40 lat rak piersi występuje rzadko, zwiększona liczba rozpoznania raka piersi u kobiet jest niewielka w porównaniu z ogólnym ryzykiem wystąpienia raka piersi. Związek przyczynowy ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie jest znany. Więcej informacji można znaleźć w punktach 4.3 i 4.4.

Interakcje

W wyniku interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymów) z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (patrz punkt 4.5) może dojść do krwawienia międzymiesiączkowego i (lub) nieskuteczności antykoncepcji.

Dzieci i młodzież

W badaniu fazy 3 obejmującym 105 nastolatków w wieku od 12 do 17 lat produkt leczniczy Drovelis był dobrze tolerowany przez 6 cykli stosowania i w trakcie badania nie zgłoszono żadnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w populacji nastolatków były: bolesne miesiączkowanie (1,9%) i nudności (1,9%). Inne działania niepożądane zgłaszano u $\leq 1\%$ badanej populacji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie ma żadnych doświadczeń związanych z przedawkowaniem produktu leczniczego Drovelis. Na podstawie ogólnego doświadczenia ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy, które mogą wystąpić w przypadku przedawkowania różowych tabletek zawierających substancje czynne to: nudności, wymioty i krwawienia z odstawienia. Krwawienie z odstawienia może wystąpić nawet u dziewcząt przed pierwszą miesiączką, jeśli przypadkowo przyjęły produkt leczniczy. Nie ma antidotum, a dalsze leczenie powinno być leczeniem objawowym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Hormony płciowe i modulatory układu płciowego, progestageny i estrogeny, produkty złożone, kod ATC: G03AA18

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Drovelis zawiera estrogen estetrol i progestagen drospirenon. Estetrol to estrogen, który jest produkowany tylko w czasie ciąży przez wątrobę ludzkiego płodu.

Estetrol wykazuje działanie przeciwgonadotropowe charakteryzujące się zależnym od dawki obniżeniem stężenia zarówno hormonu folikulotropowego (FSH), jak i hormonu luteinizującego (LH) w surowicy.

Progestagen drospirenon posiada właściwości progestagenne, przeciwgonadotropowe, przeciwandrogenne i łagodne właściwości przeciwminalokortykosteroidowe i nie wykazuje działania estrogennego, glikokortykosteroidowego ani przeciwglikokortykosteroidowego. Właściwości te są farmakologicznie podobne do naturalnego hormonu progesteronu.

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Drovelis opiera się na interakcji różnych czynników, z których za najważniejsze uważa się hamowanie owulacji.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono dwa badania kliniczne na świecie, jedno kluczowe badanie w UE/Rosji oraz badanie pomocnicze w USA z udziałem kobiet w wieku od 16 do 50 lat przez 13 cykli/1 rok.

W kluczowym badaniu klinicznym, które przeprowadzono w UE/Rosji u kobiet w wieku od 18 do 35 lat, na podstawie łącznie 14 759 cykli, z których wykluczono cykle z dodatkową antykoncepcją i cykle bez aktywności seksualnej otrzymano następujące wskaźniki Pearl'a,:

Błąd metody: 0,26 (górna granica 95% przedziału ufności: 0,77)

Błąd metody i błąd pacjentki: 0,44 (górna granica 95% przedziału ufności: 1,03)

W badaniu klinicznym, które przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych otrzymano wyższe wskaźniki Pearl'a niż w badaniu przeprowadzonym w UE/Rosji. Wiadomo, że wskaźniki Pearl'a badań przeprowadzonych w USA są wyższe niż odnotowane w badaniach przeprowadzonych w UE, ale przyczyna tej rozbieżności jest nieznana.

W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby u 97% kobiet w grupie przyjmującej produkt leczniczy Drovelis wykazano powrót do owulacji pod koniec cyklu następującego po zakończeniu leczenia.

W jednym badaniu klinicznym oceniano obraz histologiczny błony śluzowej macicy w podgrupie kobiet (n=108) po maksymalnie 13 cyklach leczenia. Nie zaobserwowano wyników nieprawidłowych.

Dzieci i młodzież

W Europie przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie fazy 3 w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, zgodności i farmakokinetyki (PK) produktu leczniczego Drovelis u 105 pacjentek po okresie dojrzewania w wieku od 12 do 17 lat przez 6 cykli. Dane dotyczące planowanych i nieplanowanych krwawień u nastolatek wykazały dobrą kontrolę cyklu i akceptowalny wzorzec oraz były zgodne z danymi z badań fazy 3 u dorosłych kobiet. Leczenie produktem leczniczym Drovelis u nastolatek spowodowało zmniejszenie objawów bolesnego miesiączkowania, na co wskazywało zmniejszenie wyniku w wizualnej skali analogowej o > 30% oraz zmniejszenie stosowania leków doraźnych po 3 cyklach stosowania i utrzymywało się do końca badania. Dostępne dane farmakokinetyczne opisano w punkcie 5.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Estetrol

Wchłanianie

Po podaniu doustnym estetrol jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie produktu Drovelis w osoczu krwi wynosi około 18 ng/ml i jest osiągane w ciągu 0,5-2 godzin po jednorazowym podaniu. Ogólnoustrojowa ekspozycja na estetrol jest niezależna od spożytego posiłku. Wartość $C_{\max}$ estetrolu zmniejsza się o około 50% po spożyciu posiłku.

Dystrybucja

Estetrol nie wiąże się z SHBG. Estetrol w umiarkowanym stopniu wiąże się z białkami osocza ludzkiego (45,5% do 50,4%) i ludzkimi albuminami surowicy (58,6%) i w małym stopniu wiąże się z ludzką alfa-glikoproteiną (11,2%). Estetrol jest równomiernie rozdystrybuowany pomiędzy krwinkami czerwonymi a osoczem.

Badania *in vitro* wykazały, że estetrol jest substratem transporterów P-gp i BCRP. Jest jednak mało prawdopodobne, że jednoczesne podawanie produktów leczniczych wpływających na aktywność P-gp i BCRP doprowadzi do klinicznie istotnej interakcji z estetolem.

Metabolizm

Po podaniu doustnym estetrol podlega intensywnemu metabolizmowi fazy 2, tworząc koniugaty z glukuronidem i siarczanem. Dwa główne metabolity 3-glukuronid estetrolu i 16-glukuronid estetrolu mają nieznaczne działanie estrogenowe. UGT2B7 jest dominującą izoformą UGT biorącą udział w procesie biotransformacji estetrolu bezpośrednio do glukuronidu. Estetrol ulega siarczanowaniu, głównie przy udziale swoistej sulfotransferazy estrogenu (SULT1E1).

Eliminacja

W stanie stacjonarnym okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) estetrolu wynosił około 24 godzin.

Po jednorazowym podaniu 15 mg [^{14}C]-estetrolu w postaci roztworu doustnego, około 69% całkowitej odzyskanej radioaktywności wykryto w moczu i 21,9% w kale.

Liniowość lub nieliniowość

Kiedy produkt leczniczy Drovelis jest podawany w dawce większej o 1 do 5 razy niż dawka standardowa, stężenie estetrolu w osoczu nie wykazuje istotnego odchylenia od proporcjonalnej zależności od dawki, po podaniu pojedynczej dawki oraz w stanie stacjonarnym.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny osiąga się po 5 dniach. Wartość $C_{\max}$ estetrolu wynosi około 17,9 ng/ml i zostaje osiągnięta w czasie od 0,5 do 2 godzin po podaniu dawki. Średnie stężenie w surowicy wynosi 2,46 ng/ml. Kumulacja leku jest bardzo ograniczona, a wartość dobowego pola pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym jest o 60% większa niż po podaniu pojedynczej dawki.

Zaburzenia czynności nerek

Badanie oceniające wpływ choroby nerek na farmakokinetykę estetrolu przeprowadzono z zastosowaniem pojedynczej doustnej dawki 20 mg estetrolu jednowodnego, podawanej kobietom z prawidłową czynnością nerek, łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (bezwzględny współczynnik przesączania kłębuszkowego ($\text{GFR} \geq 60$ do < 90 ml/min), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{GFR} \geq 30$ do < 60 ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{GFR} < 30$ ml/min).

$C_{\max}$ i AUC_{inf} dla estetrolu były odpowiednio ~1,1-krotnie i ~1,7-krotnie większe u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek; odpowiednio ~1,8-krotnie i ~2,3-krotnie większe u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek oraz odpowiednio ~1,5-krotnie i ~2,3-krotnie

większe u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek.

Klirens kreatyniny (CL_{Cr}) zmniejszył się o 20% w grupie z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, o 40% w grupie z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek i o 71% w grupie z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z grupą z prawidłową czynnością nerek.

Wyniki badania wskazują, że zwiększenie ekspozycji na estetrol w osoczu u osób z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek może mieć znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono badanie z zastosowaniem pojedynczej doustnej dawki 20 mg estetrolu jednowodnego u kobiet z prawidłową czynnością wątroby, łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha), umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha). Wyniki pokazują, że wartości C_{max} i AUC_{inf} dla estetrolu były odpowiednio ~1,7-krotnie i ~1,1-krotnie większe u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby; odpowiednio ~1,9-krotnie i ~1-krotnie większe u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby oraz odpowiednio ~5,4-krotnie i ~1,9-krotnie większe u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

Drospirenon

Wchłanianie

Drospirenon jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Po przyjęciu produktu leczniczego Drowelis, wartość C_{max} wynosząca około 48,7 ng/ml zostaje osiągnięta po około 1-3 godzinach po wielokrotnym podaniu leku. Biodostępność wynosi od 76 do 85%. Ogólnoustrojowa ekspozycja na drospirenon jest niezależna od posiłku spożytego w porze przypadającej na przyjęcia tabletki.

Dystrybucja

Drospirenon wiąże się z albuminami w surowicy i nie wiąże się z SHBG ani CBG. Tylko 3-5% całkowitego stężenia substancji czynnej w surowicy występuje jako wolny steroid. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolizm

Drospirenon jest silnie metabolizowany po podaniu doustnym. Główne metabolity w osoczu występują w postaci kwasu drospirenonu, wytwarzane są przez otwarcie pierścienia laktonu i 4,5-dihydrodrospirenon-3-siarczanu, powstałego w wyniku redukcji, a następnie siarczanowania. Drospirenon podlega również metabolizmowi na drodze utleniania, który jest katalizowany przez CYP3A4.

Eliminacja

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Drowelis stężenie drospirenonu w surowicy zmniejsza się, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji obserwuje się po około 34 godzinach. Współczynnik klirensu metabolicznego drospirenonu w surowicy wynosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon jest wydalany tylko w ilościach śladowych w niezmienionej postaci. Metabolity drospirenonu są wydalone z kałem i moczem w stosunku 1,2 do 1,4. t_{1/2} wydalania metabolitów z moczem i kałem wynosi około 40 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Stężenie drospirenonu w osoczu nie wykazało istotnego odchylenia od proporcjonalnej zależności od dawki w zakresie dawek 3-15 mg, po podaniu pojedynczej dawki, jak również w stanie stacjonarnym.

Stan stacjonarny

Stan stacjonarny osiąga się po 10 dniach. $C_{\max}$ drospirenonu wynosi około 48,7 ng/ml i jest osiągane po około 1-3 godzinach po podaniu dawki. Średnie stężenie w stanie stacjonarnym w okresie 24 godzin wynosi około 22 ng/ml. Kumulacja leku jest bardzo ograniczona, a wartość dobowego pola pod krzywą (AUC) w stanie stacjonarnym jest o 80% większa niż po podaniu pojedynczej dawki.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu przeprowadzonym z drospirenonem podawanym doustnie w monoterapii w dawce 3 mg przez 14 dni, stężenia drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny (CL_{cr})=50-80 ml/min) były porównywalne do stężeń u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w surowicy było średnio o 37% wyższe u kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{cr} =30-50 ml/min) w porównaniu z pacjentkami z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki klirens drospirenonu (CL/F) po podaniu doustnym zmniejszył się o około 50% u ochotniczek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z ochotniczkami z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Stężenia (C_{trough}) w stanie stacjonarnym pozostają stabilne w cyklach i są podobne u dorosłych i młodzieży.

Inne szczególne grupy pacjentów

Grupy etniczne

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce estetrolu i drospirenonu pomiędzy kobietami z Japonii a kobietami rasy kaukaskiej po przyjęciu pojedynczej dawki produktu leczniczego Drovelis.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym estetrolu, drospirenonu w monoterapii lub w skojarzeniu były zgodne z oczekiwanym działaniem estrogennym i gestagenym.

U małp po wielokrotnym podaniu skojarzenia leków, przy ekspozycjach przekraczających standardowe dawki u osób przyjmujących Drovelis (~27-krotność dla estetrolu i ~3,5-krotność dla drospirenonu), obserwowano komorowe zmiany histologiczne bez skutków klinicznych.

Badania toksyczności reprodukcyjnej przeprowadzone z zastosowaniem estetrolu u szczurów i królików wykazały oddziaływanie toksyczne na zarodek i płód u zwierząt, przy ekspozycjach istotnych klinicznie; skutki prawdopodobnie zależne od działań uterotonicznych w zaawansowanej ciąży.

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani badań dotyczących działania rakotwórczego w tym skojarzeniu. Estetrol i drospirenon nie są uważane za genotoksyczne. Wiadomo jednak, że ze względu na swoje działanie hormonalne, steroidy płciowe mogą pobudzać rozwój pewnych tkanek i guzów zależnych od hormonów.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka dla środowiska z udziałem drospirenonu wykazały, że drospirenon może stwarzać zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6). Badania oceny ryzyka dla środowiska z zastosowaniem estetrolu, w tym rozszerzony test reprodukcji jednego pokolenia medaka (ryżanki japońskiej), wykazały, że przewidywane narażenie środowiska na estetrol nie będzie miało wpływu na ekosystem wodny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Różowe tabletki powlekane zawierające substancje czynne

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Skrobia kukurydziana
Powidon K30
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E 464)
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Talk (E 553b)
Olej z nasion bawełny, uwodorniony
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek, czerwony (E 172)

Białe powlekane tabletki placebo

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E 464)
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Talk (E 553b)
Olej z nasion bawełny, uwodorniony
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysty blister PVC/Aluminium zawierający 28 tabletek powlekanych (24 różowe tabletki zawierające substancje czynne i 4 białe tabletki placebo) w pudełku tekturowym z etui do przechowywania blisterów i 1, 3, 6 lub 13 samoprzylepnymi naklejkami z oznaczeniem dnia tygodnia.

Wielkości opakowań: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) i 364 (13 × 28) tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkty lecznicze zawierające drospirenon mogą stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 maja 2021 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Niemcy

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapeszt
Węgry

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Drovelis w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny uzgodni treść i format materiałów edukacyjnych, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu z krajowym organem właściwym.

Materiały edukacyjne mają na celu dostarczenie wskazówek, jak zarządzać ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Drovelis jest dostępny w obrocie, wszyscy pracownicy ochrony zdrowia oraz pacjenci/opiekunowie, którzy będą przepisywać, wydawać lub stosować produkt, mieli dostęp do:

- listy kontrolnej dla osób przepisujących lek;
- karty informacyjnej dla kobiet.

Lista kontrolna dla osób przepisujących lek powinna służyć do rozpoczęcia rozmowy między lekarzem przepisującym lek a kobietą w celu oceny, czy pacjentka kwalifikuje się do przyjmowania produktu Drovelis, szczególnie w przypadku występowania jakichkolwiek przeciwwskazań lub czynników ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Lista kontrolna dla lekarza przepisującego lek powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

- punkty do omówienia podczas konsultacji (ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej związanej ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, wpływ wrodzonych czynników ryzyka, wyczerpanie na przedmiotowe i podmiotowe objawy zakrzepicy);
- lista kontrolna przeciwwskazań;
- lista kontrolna czynników ryzyka;
- przypomnienie o konieczności informowania kobiet o sytuacjach, w których ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej jest zwiększone, oraz doradzanie kobietom, aby informowały pracowników ochrony zdrowia, że przyjmują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Karta informacyjna dla kobiet jest przekazana jako część opakowania produktu, a jej treść zawarto w Załączniku III. Karta informacyjna dla kobiet ma na celu zapewnienie pacjentkom informacji na temat ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej związanej z podawanymi w skojarzeniu złożonymi doustnymi tabletkami antykoncepcyjnymi, znanych czynników ryzyka, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych żylniej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz podkreślenie znaczenia wczesnego wykrywania każdego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Drovelis, 3 mg/14,2 mg, tabletki powlekane
drospirenon/estetrol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda różowa tabletkę zawierająca substancje czynne zawiera 3 mg drospirenonu i 14,2 mg estetrolu (w postaci estetrolu jednowodnego).
Każda biała tabletkę placebo (nieaktywna) nie zawiera substancji czynnych.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę jednowodną. Więcej informacji zamieszczono w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletkę powlekana

28 (1 x 28) tabletek powlekanych
84 (3 x 28) tabletki powlekane
168 (6 x 28) tabletek powlekanych
364 (13 x 28) tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapeszt, Węgry

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Drovelis

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gedeon Richter Plc.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Start
1 → 2 → 3 → 4 → 5 → ... → 28

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA NAKLEJCE**NAKLEJKA**

Wybierz naklejkę z nazwą dnia, od którego rozpoczynasz przyjmowanie tabletek i umieść etykietę w polu na przedniej części blistra na symbolu „⇒”.

Każdy dzień będzie położony zgodnie z rzędami tabletek.

W razie pominięcia tabletki należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania.

pn.	wt.	śr.	czw.	pt.	sob.	ndz.
wt.	śr.	czw.	pt.	sob.	ndz.	pn.
śr.	czw.	pt.	sob.	ndz.	pn.	wt.
czw.	pt.	sob.	ndz.	pn.	wt.	śr.
pt.	sob.	ndz.	pn.	wt.	śr.	czw.
sob.	ndz.	pn.	wt.	śr.	czw.	pt.
ndz.	pn.	wt.	śr.	czw.	pt.	sob.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA KARCIE INFORMACYJNEJ DLA KOBIET

KARTA INFORMACYJNA DLA KOBIET

WAŻNE INFORMACJE DOTYCZĄCE PRODUKTU LECZNICZEGO DROVELIS I RYZYKA WYSTĄPIENIA ZAKRZEPÓW KRWI

Wszystkie złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, takie jak Drovelis, zwiększają ryzyko wystąpienia zakrzepu krwi. Całkowite ryzyko wystąpienia zakrzepu związane ze stosowaniem produktu leczniczego Drovelis jest małe, jednakże wystąpienie zakrzepu może mieć poważne skutki, a w bardzo rzadkich przypadkach może prowadzić do zgonu.

Bardzo ważna jest świadomość, kiedy występuje zwiększone ryzyko powstania zakrzepu, na jakie objawy należy zwracać uwagę oraz jakie działania należy podjąć.

W jakich sytuacjach ryzyko powstania zakrzepu jest największe?

- w pierwszym roku stosowania produktu leczniczego Drovelis (także po ponownym rozpoczęciu stosowania po przerwie trwającej 4 tygodnie lub dłużej),
- w przypadku otyłości,
- w przypadku wieku powyżej 35 lat,
- jeśli u członków rodziny występowały przypadki zakrzepów krwi w stosunkowo młodym wieku (np. poniżej 50 lat),
- w okresie kilku tygodni po urodzeniu dziecka.

W przypadku palenia tytoniu i wieku powyżej 35 lat stanowczo zaleca się zaprzestanie palenia lub stosowanie niehormonalnych metod antykoncepcji.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych objawów, należy natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską:

- Silny ból lub obrzęk nogi, któremu może towarzyszyć tkliwość, zwiększone ucieplenie lub zmiany koloru skóry, takie jak: błądź, zaczerwienienie lub zasinienie. Mogą to być objawy **zakrzepicy żył głębokich**.
- Nagła duszność lub przyspieszenie oddechu bez ustalonej przyczyny; silny ból w klatce piersiowej, który może nasilać się przy głębokim oddychaniu, nagły kaszel bez wyraźnej przyczyny (któremu może towarzyszyć krwioplucie). Mogą to być objawy ciężkiego powikłania zakrzepicy żył głębokich – **zatorowości płucnej**. Ma to miejsce, kiedy zakrzep przemieści się z nogi do płuca.
- Ból w klatce piersiowej, często ostry, lecz niekiedy tylko uczucie dyskomfortu, ucisku, ciężkości, dyskomfort w górnej części ciała promieniujący do pleców, żuchwy, gardła, ramion, któremu towarzyszy uczucie pełności, niestrawności lub dławienia, pocenie się, nudności, wymioty i zawroty głowy. Mogą to być objawy **zawału serca**.
- Oslabienie lub drętwienie twarzy, ramion lub nóg szczególnie po jednej stronie ciała; trudności w mówieniu lub rozumieniu; nagłe splątanie; nagła utrata wzroku lub zaburzenia widzenia; silny ból głowy/migrena (ból o większym nasileniu niż zazwyczaj). Mogą to być objawy **udar mózgu**.

Należy być wyczulonym na objawy związane z wystąpieniem zakrzepów krwi, szczególnie w przypadku:

- niedawno przebytej operacji,
- długotrwałego unieruchomienia (np. z powodu urazu, choroby lub unieruchomienia nogi za pomocą gipsu),
- długiej podróży (trwającej dłużej niż 4 godziny).

Należy pamiętać, aby poinformować lekarza, pielęgniarkę lub chirurga o przyjmowaniu produktu leczniczego Drovelis w przypadku:

- planowanej lub przebytej operacji,

- każdorazowego pytania od pracownika ochrony zdrowia dotyczącego przyjmowania jakichkolwiek leków.

Szczegółowe informacje dostępne są w ulotce dołączonej do opakowania leku lub na stronie internetowej www.urpl.gov.pl.

Każdy przypadek podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego związanego ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy zgłosić pracownikowi ochrony zdrowia.

Działania niepożądane można również zgłaszać bezpośrednio do właściwego podmiotu odpowiedzialnego lub do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Drovelis, 3 mg/14,2 mg, tabletki powlekane drospirenon/estetrol

Ważne informacje dotyczące złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych:

- Jeśli są stosowane prawidłowo, stanowią jedną z najbardziej niezawodnych, odwracalnych metod antykoncepcji.
- Przyjmowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się z nieznacznym zwiększeniem ryzyka powstania zakrzepów krwi w naczyniach żylnych i tętniczych, zwłaszcza w pierwszym roku lub po wznowieniu ich stosowania po przerwie trwającej 4 tygodnie i dłużej.
- Należy zachować czujność i skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjentka podejrzewa, że wystąpiły objawy powstania zakrzepów krwi (patrz punkt 2 „Zakrzepy krwi”).

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Drovelis i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Drovelis
3. Jak przyjmować lek Drovelis
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Drovelis
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Drovelis i w jakim celu się go stosuje

Drovelis to tabletki antykoncepcyjne, stosowana w celu zapobiegania zajściu w ciążę.

- Wszystkie 24 różowe tabletki powlekane zawierają substancje czynne w postaci niewielkiej ilości dwóch różnych hormonów żeńskich, a mianowicie estetrolu i drospirenonu.
- 4 białe tabletki powlekane nie zawierają substancji czynnych w postaci hormonów; są to tak zwane tabletki placebo.
- Tabletki antykoncepcyjne zawierające dwa różne hormony, takie jak lek Drovelis, nazywane są „tabletkami złożonymi”. Te hormony współpracują ze sobą w celu hamowania owulacji (uwalniania komórki jajowej z jajnika) i zmniejszenia prawdopodobieństwa zapłodnienia uwolnionej komórki jajowej i zajścia w ciążę przez pacjentkę.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Drovelis

Uwagi ogólne

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Drovelis należy przeczytać informacje dotyczące zakrzepów krwi podane w punkcie 2. Szczególnie istotne jest zapoznanie się z objawami związanymi z obecnością zakrzepów krwi – patrz punkt 2 „Zakrzepy krwi”.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Drovelis, lekarz zada kilka pytań dotyczących stanu zdrowia pacjentki i jej bliskich krewnych w przeszłości. Lekarz zmierzy też ciśnienie krwi, a w zależności od indywidualnej sytuacji może także przeprowadzić inne badania.

W niniejszej ulotce przedstawiono okoliczności, w których konieczne jest przerwanie przyjmowania tabletek, lub w których skuteczność tabletki może być zmniejszona. W takich przypadkach nie należy odbywać stosunków płciowych lub stosować dodatkowe, niehormonalne metody antykoncepcyjne, tj. prezerwatywę lub inne mechaniczne metody antykoncepcyjne. Nie należy stosować metody kalendarzowej ani metody pomiaru temperatury. Metody te mogą być nieskuteczne, ponieważ tabletki antykoncepcyjne powodują zaburzenia zmian temperatury i śluzu szyjki macicy, które występują w czasie cyklu miesięczkowego.

Podobnie jak inne hormonalne leki antykoncepcyjne, lek Drovelis nie chroni przed zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) (zespołem nabytego niedoboru odporności, AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

Kiedy nie stosować leku Drovelis

Leku Drovelis nie należy stosować u osób, których dotyczy którekolwiek z wymienionych niżej schorzeń. W przypadku występowania któregośkolwiek z poniższych schorzeń należy powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz przedstawi inne możliwe sposoby zapobiegania ciąży, które mogą być bardziej odpowiednie dla danej osoby.

- jeśli pacjentka ma uczulenie na estetrol lub drospirenon, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjentki występują (lub kiedykolwiek w przeszłości występowały) zakrzepy krwi w naczyniach krwionośnych kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich, ZZG), płuc (zatorowość płucna, ZP) lub w innych narządach;
- jeśli pacjentka wie, że ma zaburzenia wpływające na krzepliwość krwi – na przykład niedobór białka C, niedobór białka S, niedobór antytrombiny III, obecność czynnika V Leiden lub przeciwciał antyfosfolipidowych;
- jeśli u pacjentki konieczne jest przeprowadzenie operacji lub jeśli była unieruchomiona przez dłuższy czas (patrz punkt „Zakrzepy krwi”);
- jeśli u pacjentki kiedykolwiek wystąpił zawał serca lub udar;
- jeśli u pacjentki występuje (lub kiedykolwiek w przeszłości występowała) dusznica bolesna (stan związany z obecnością silnego bólu w klatce piersiowej, który może być pierwszym objawem zawału serca) lub przemijający napad niedokrwienności w postaci krótkotrwałych objawów udaru mózgu;
- jeśli u pacjentki występuje jakakolwiek z wymienionych niżej chorób, która może powodować zwiększenie ryzyka powstawania zakrzepów krwi w tętnicach:
 - ciężka postać cukrzycy z uszkodzeniem naczyń krwionośnych;
 - bardzo wysokie ciśnienie tętnicze;
 - bardzo duże stężenia tłuszczów we krwi (cholesterolu lub triglicerydów);
 - choroba nazywana hiperhomocysteinemią;
- jeśli u pacjentki występuje (lub występowała) migrena zwana „migreną z aurą”;
- jeśli u pacjentki występuje (występowała) choroba nowotworowa wątroby (łagodna lub złośliwa);
- jeśli u pacjentki występuje (występowała) choroba wątroby, a czynność wątroby nie powróciła do wartości prawidłowych;
- jeśli u pacjentki występują zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek);

- jeśli u pacjentki występuje (występował) lub może występować rak piersi lub narządów płciowych;
- jeśli u pacjentki występują niewyjaśnione krwawienia z pochwy;

Jeśli którekolwiek z powyższych schorzeń wystąpią po raz pierwszy podczas stosowania leku Drovelis należy natychmiast przerwać stosowanie leku i skontaktować się z lekarzem. Podczas przerwy w przyjmowaniu leku należy stosować niehormonalne metody antykoncepcyjne. Patrz także punkt 2 powyżej „Uwagi ogólne”.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Drovelis należy omówić to lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy należy skontaktować się z lekarzem?

Należy natychmiast zgłosić się do lekarza

- jeśli pacjentka zauważy objawy mogące oznaczać obecność zakrzepu krwi w naczyniach kończyny dolnej (to znaczy zakrzepicy żył głębokich), w naczyniach płucnych (to znaczy zatorowości płucnej), wystąpienie zawału serca lub udaru mózgu (patrz punkt „Zakrzepy krwi” poniżej).

Opis objawów związanych z tymi ciężkimi działaniami niepożądanymi znajduje się w punkcie zatytułowanym „Jak rozpoznać zakrzep krwi”.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli którekolwiek z wymienionych niżej schorzeń odnosi się do pacjentki.

W przypadku wystąpienia lub pogorszenia się tych schorzeń podczas stosowania leku Drovelis, również należy powiedzieć o tym lekarzowi:

- jeśli u bliskiego członka rodziny występuje lub kiedykolwiek występował rak piersi;
- jeśli u pacjentki występuje dziedziczny lub nabyty obrzęk naczynioruchowy. Leki zawierające estrogeny mogą wywoływać lub nasilać objawy obrzęku naczynioruchowego. Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów obrzęku naczynioruchowego, takich jak obrzęk twarzy, języka i (lub) gardła i (lub) trudności w przełykaniu lub pokrzywka łącznie z trudnościami w oddychaniu;
- jeśli u pacjentki występuje choroba wątroby lub choroba pęcherzyka żółciowego;
- jeśli u pacjentki występuje choroba nerek;
- jeśli u pacjentki występuje cukrzyca;
- jeśli u pacjentki występuje depresja;
- jeśli u pacjentki występuje padaczka (patrz punkt 2 „Drovelis a inne leki”);
- jeśli u pacjentki występuje choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego (przewlekła zapalna choroba jelit);
- jeśli u pacjentki występuje toczeń rumieniowaty układowy (choroba zaburzająca działanie naturalnego układu odpornościowego);
- jeśli u pacjentki występuje zespół hemolityczno-mocznicowy (zaburzenie krzepliwości krwi powodujące niewydolność nerek);
- jeśli u pacjentki występuje niedokrwistość sierpowatokrwinkowa (dziedziczna choroba krwinek czerwonych);
- jeśli pacjentka ma podwyższone stężenie tłuszczów we krwi (hipertriglicerydemia) lub jeśli taki stan występował w jej rodzinie. Hipertriglicerydemia wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju zapalenia trzustki;
- jeśli u pacjentki konieczne jest przeprowadzenie operacji lub jeśli była unieruchomiona przez dłuższy czas (patrz punkt 2 „Zakrzepy krwi”);
- jeśli pacjentka niedawno urodziła dziecko ryzyko powstania zakrzepów krwi jest podwyższone. Należy zapytać lekarza w jakim czasie po porodzie można zacząć przyjmować lek Drovelis;
- jeśli u pacjentki występuje zapalenie żył przebiegających płytko pod skórą (zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych);
- jeśli u pacjentki występują żylaki;

- jeśli u pacjentki występuje lub kiedykolwiek występowała ostuda (przebarwienia skóry, w szczególności na twarzy i szyi, tzw. „plamy ciążowe”). W takim przypadku należy unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie ultrafioletowe.
- jeśli u pacjentki występuje schorzenie, które wystąpiło po raz pierwszy podczas ciąży lub wcześniejszego stosowania hormonów płciowych (np. utrata słuchu, choroba krwi zwana porfirią, wysypka skórna z pęcherzykami podczas ciąży [opryszczka ciężarnych], choroba układu nerwowego, w której występują nagłe ruchy ciała [płásawica Sydenhama]).

ZAKRZEPY KRWI

U kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, takie jak lek Drovelis, ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi jest większe niż u kobiet, które nie stosują tego rodzaju antykoncepcji. W rzadkich przypadkach zakrzep krwi może zablokować naczynie krwionośne i spowodować ciężkie zaburzenia.

Zakrzepy krwi mogą powstać:

- w naczyniach żylnych (nazywane „zakrzepicą żylną”, „żylną chorobą zakrzepowo-zatorową” lub w skrócie ŻChZZ)
- w naczyniach tętniczych (nazywane „zakrzepicą tętniczą”, „tętniczą chorobą zakrzepowo-zatorową” lub w skrócie TChZZ).

Nie zawsze możliwy jest całkowity powrót do zdrowia po wystąpieniu zakrzepicy. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić ciężkie i trwałe następstwa, a bardzo rzadko może nastąpić śmierć pacjentki.

Należy pamiętać, że całkowite ryzyko wystąpienia niebezpiecznej zakrzepicy w związku ze stosowaniem leku Drovelis jest niewielkie.

JAK ROZPOZNAĆ ZAKRZEP KRWI

W przypadku zauważenia któregoś z wymienionych niżej objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Czy u pacjentki występuje którykolwiek z tych objawów?	Jaka choroba prawdopodobnie występuje u pacjentki?
- obrzęk jednej kończyny dolnej albo obrzęk umiejscowiony wzdłuż przebiegu żyły w nodze lub stopie, zwłaszcza gdy towarzyszy mu: - ból lub tkliwość kończyny dolnej, które mogą być odczuwane wyłącznie w pozycji stojącej lub podczas chodzenia; - zwiększenie temperatury chorej kończyny; - zmiana zabarwienia skóry kończyny, np. zblednięcie, zaczerwienienie lub zasinienie	Zakrzepica żył głębokich
- nagła duszność lub zwiększenie częstości oddechów o niewyjaśnionej przyczynie; - nagłe pojawienie się kaszlu bez oczywistej przyczyny, któremu może towarzyszyć odpływ krwi; - ostry ból w klatce piersiowej, który może się nasilać podczas głębokich wdechów; - silne uczucie zamroczenia lub zawroty głowy; - szybkie lub nieregularne bicie serca; - silny ból brzucha;	Zatorowość płucna

W razie wątpliwości należy poradzić się lekarza, ponieważ niektóre z tych objawów, takie jak kaszel lub duszność, można pomylić z mniej poważnymi schorzeniami, na przykład z zakażeniem dróg oddechowych (np. z przeziębieniem).	
Objawy występujące najczęściej w jednym oku: - nagła utrata wzroku lub osłabienie ostrości widzenia bez dolegliwości bólowych, które z czasem może się nasilić prowadząc do utraty wzroku.	Zakrzep żyły siatkówki (obecność zakrzepu w naczyniach oka)
- ból w klatce piersiowej, uczucie dyskomfortu, ucisku lub przytłaczającego ciężaru; - uczucie ściskania albo pełności w klatce piersiowej, kończynie górnej lub poniżej mostka; - uczucie pełności w jamie brzusznej, niestrawność lub uczucie dławienia; - ból w górnej części ciała promieniujący do pleców, żuchwy, gardła, ramienia i żołądka; - poty, nudności, wymioty lub zawroty głowy; - skrajne osłabienie, niepokój lub duszność; - szybkie lub nieregularne bicie serca.	Zawał serca
- nagłe osłabienie lub zdrętwienie mięśni twarzy, ramienia albo kończyny dolnej, zwłaszcza po jednej stronie ciała; - nagłe pojawienie się dezorientacji, trudności z mówieniem lub rozumieniem mowy; - nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach; - nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utrata równowagi lub koordynacji; - nagły, silny lub długotrwały ból głowy o nieznanej przyczynie; - utrata przytomności lub omdlenie bez drgawek lub z towarzyszącymi drgawkami. Czasami objawy udaru mózgu mogą być krótkotrwałe i prawie natychmiast całkowicie ustąpić. Mimo wszystko należy jednak szybko zgłosić się do lekarza, ponieważ może istnieć ryzyko wystąpienia kolejnego udaru.	Udar
- obrzęk i lekkie zasinienie kończyny; - silny ból brzucha (ostry brzuch).	Zablokowanie przez zakrzepy innych naczyń krwionośnych

ZAKRZEPY KRWI W NACZYNIACH ŻYLNÝCH

Jakie konsekwencje może mieć powstanie zakrzepu w żyłę?

- Stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększeniem ryzyka powstania zakrzepów krwi w naczyniach żylnych (zakrzepica żylna). Te działania niepożądane są jednak rzadkie. Najczęściej występują w pierwszym roku stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.
- Powstanie zakrzepu krwi w żyłę nogi lub stopy może prowadzić do rozwoju ZŻG.
- Przemieszczenie się zakrzepu z naczyń kończyny dolnej do naczyń płucnych może prowadzić do wystąpienia ZP.
- W bardzo rzadkich przypadkach zakrzep może powstać w naczyniach żylnych zaopatrujących inny narząd, na przykład oko (zakrzep żyły siatkówki).

Kiedy ryzyko powstania zakrzepów krwi w naczyniach żylnych jest największe?

Ryzyko powstania zakrzepów żylnych jest największe w pierwszym roku stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, jeśli przyjmowane są po raz pierwszy. Ryzyko to może

również być zwiększone w przypadku wznowienia przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (tych samych lub innych) po przerwie trwającej 4 tygodnie lub dłużej. Po upływie pierwszego roku ryzyko zmniejsza się, ale zawsze jest nieco wyższe niż u osób, które w ogóle nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Po zaprzestaniu przyjmowania leku Drovelis ryzyko powstania zakrzepów krwi powraca do normy w ciągu kilku tygodni.

Jakie jest ryzyko powstania zakrzepów krwi?

Ryzyko to zależy od indywidualnego ryzyka rozwoju ŻChZZ i od rodzaju przyjmowanych przez pacjentkę złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Całkowite ryzyko powstania zakrzepów w naczyniach kończyny dolnej lub płuc (ŻŻG lub ZP) związane z przyjmowaniem leku Drovelis jest niewielkie.

- Rocznie notuje się około 2 przypadki zakrzepicy na 10 000 kobiet, które nie stosują żadnych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych ani nie są w ciąży.
- Rocznie notuje się 5-7 przypadków zakrzepicy na 10 000 kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol w małych dawkach (< 50 mikrogramów etynyloestradiolu) w skojarzeniu z lewonorgestrel, noretysterone i norgestymatem.
- Dotychczas nie ustalono jakie jest ryzyko rozwoju zakrzepicy związane ze stosowaniem leku Drovelis w porównaniu ze stosowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających lewonorgestrel.
- Ryzyko powstania zakrzepów krwi będzie różne w zależności od osobistej historii medycznej (patrz „Czynniki zwiększające ryzyko powstania zakrzepów krwi” poniżej).

	Ryzyko powstania zakrzepów krwi w ciągu roku
Kobiety, które nie stosują złożonych tabletek hormonalnych ani nie są w ciąży	Okolo 2 przypadki na 10 000 kobiet
Kobiety stosujące złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol w małych dawkach (< 50 µg etynyloestradiolu) w skojarzeniu z lewonorgestrel, noretysterone i norgestymatem.	Okolo 5-7 przypadków na 10 000 kobiet
Kobiety stosujące lek Drovelis	Dotychczas nieznane

Czynniki zwiększające ryzyko powstania zakrzepów krwi w naczyniach żylnych

Ryzyko powstania zakrzepów krwi związane z przyjmowaniem leku Drovelis jest niewielkie, ale niektóre czynniki powodują zwiększenie tego ryzyka. Ryzyko jest zwiększone:

- jeśli pacjentka ma znaczną nadwagę (wskaźnik masy ciała [BMI] powyżej 30 kg/m²);
- jeśli u bliskiego członka rodziny pacjentki występowały zakrzepy w naczyniach kończyn dolnych, płuc lub innych narządów w młodym wieku (np. w wieku około 50 lat lub wcześniej). W takim przypadku istnieje podejrzenie dziedzicznych zaburzeń krzepnięcia krwi;
- jeśli pacjentka musi poddać się operacji, jeśli jest unieruchomiona przez dłuższy czas z powodu urazu lub choroby albo opatrunku gipsowego na kończynie dolnej. Może być konieczne przerwanie stosowania leku Drovelis na kilka tygodni przed operacją lub w okresie ograniczenia możliwości poruszania się. Jeżeli trzeba odstawić lek Drovelis, należy zapytać lekarza, kiedy będzie można ponownie zacząć go przyjmować;
- z wiekiem (zwłaszcza powyżej 35 lat);
- jeśli pacjentka przed kilkoma tygodniami urodziła dziecko.

Ryzyko powstania zakrzepów krwi zwiększa się wraz z liczbą czynników ryzyka występujących u pacjentki.

Podróż samolotem (trwająca dłużej niż 4 godziny) może wiązać się z tymczasowym zwiększeniem ryzyka powstania zakrzepów krwi, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego występowania innych spośród wymienionych czynników.

Ważne jest poinformowanie lekarza o występowaniu któregośkolwiek z wymienionych czynników, nawet gdy istnieją jakiegokolwiek wątpliwości. Lekarz może podjąć decyzję o zaprzestaniu przyjmowania leku Drovelis.

Należy powiadomić lekarza, gdy w czasie stosowania leku Drovelis zmienia się okoliczności związane z opisanymi wyżej czynnikami, na przykład u bliskiego członka rodziny dojdzie do rozwoju zakrzepicy bez znanej przyczyny lub znacząco zwiększy się masa ciała pacjentki.

ZAKRZEPY KRWI W NACZYNIACH TĘTNICZYCH

Jakie konsekwencje może mieć powstanie zakrzepu w tętnicy?

Podobnie jak zakrzep żylny, zakrzep w tętnicy może prowadzić do poważnych zaburzeń. Na przykład może doprowadzić do zawału serca lub spowodować udar mózgu

Czynniki zwiększające ryzyko powstania zakrzepów krwi w naczyniach tętniczych

Należy zaznaczyć, że ryzyko zawału serca lub udaru mózgu związane ze stosowaniem leku Drovelis jest bardzo małe, ale może się zwiększyć:

- wraz z wiekiem (zwłaszcza powyżej 35 lat);
- **jeśli pacjentka pali papierosy.** Zaleca się zaprzestanie palenia w czasie przyjmowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak Drovelis. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie mogą zrezygnować z palenia, lekarz może zalecić stosowanie innej metody antykoncepcji;
- jeśli pacjentka ma nadwagę;
- jeśli pacjentka ma wysokie ciśnienie krwi;
- jeśli u bliskiego członka rodziny rozpoznano zawał serca lub udar mózgu w młodym wieku (przed ukończeniem 50. roku życia). W takim przypadku ryzyko wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu u pacjentki również jest zwiększone;
- jeśli u pacjentki lub bliskiego członka jej rodziny stwierdza się wysokie stężenie tłuszczów we krwi (cholesterolu lub triglicerydów);
- jeśli u pacjentki występuje migrena, a szczególnie migrena z aurą;
- jeśli u pacjentki występują choroby serca (wada zastawki serca, zaburzenia rytmu serca nazywane migotaniem przedsionków);
- jeśli pacjentka ma cukrzycę.

Jeśli u pacjentki występuje więcej niż jeden z wymienionych czynników lub jeśli którykolwiek z nich jest szczególnie nasilony, ryzyko powstania zakrzepów krwi może być jeszcze większe.

Należy powiadomić lekarza, gdy w czasie stosowania leku Drovelis zmienia się okoliczności związane z opisanymi wyżej czynnikami, na przykład pacjentka zacznie palić, u bliskiego członka rodziny wystąpi zakrzepica z nieznanych przyczyn lub znacznie zwiększy się masa ciała pacjentki.

Rak

Obserwowano nieznacznie częstsze występowanie raka piersi u kobiet przyjmujących złożone tabletki antykoncepcyjne, ale nie stwierdzono, czy było to spowodowane stosowaniem tabletek złożonych. Możliwe jest, że nowotwory są stwierdzane częściej u kobiet stosujących złożone tabletki antykoncepcyjne, ponieważ są one częściej poddawane badaniom lekarskim. Po przerwaniu stosowania złożonych tabletek antykoncepcyjnych zwiększone ryzyko stopniowo maleje. Ważne jest, aby często badać piersi oraz zgłaszać się do lekarza w przypadku wycucia jakiegokolwiek guzków. Należy również poinformować lekarza, jeśli u osoby blisko spokrewnionej występuje lub kiedykolwiek występował rak piersi (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

W rzadkich przypadkach, u kobiet, które przyjmowały tabletki antykoncepcyjne, donoszono o występowaniu łagodnych (niezłośliwych) nowotworów wątroby, a w jeszcze rzadszych przypadkach o złośliwych nowotworach wątroby. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia nietypowego, silnego bólu brzucha.

Rak szyjki macicy jest wywołany przez zakażenie wirusem ludzkiego brodawczaka (HPV).

Opisywano częstsze występowanie raka szyjki macicy u kobiet stosujących tabletki antykoncepcyjne

dłużej niż przez 5 lat. Nie wiadomo, czy powyższe zjawisko wynika ze stosowania hormonalnych leków antykoncepcyjnych czy innych czynników, takich jak różnice w zachowaniach seksualnych.

Zaburzenia psychiczne

Niektóre kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne, w tym lek Drovelis, zgłaszały depresję lub obniżenie nastroju. Depresja może mieć ciężki przebieg, a czasami prowadzić do myśli samobójczych. Jeśli wystąpią zmiany nastroju i objawy depresji, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania dalszej porady medycznej.

Krwawienie międzymiesiączkowe

Miesiączka zazwyczaj rozpoczyna się w trakcie przyjmowania białych tabletek placebo z opakowania leku Drovelis. W ciągu pierwszych kilku miesięcy przyjmowania leku Drovelis u pacjentki może wystąpić nieoczekiwane krwawienie (krwawienie poza dniami przyjmowania placebo). W większości przypadków krwawienie to jest łagodne i zwykle nie wymaga żadnej ochrony zdrowotnej. Jeśli krwawienie utrzymuje się dłużej niż kilka miesięcy lub jeśli rozpocznie się po kilku miesiącach, lekarz musi sprawdzić, co powoduje ten problem.

Co należy zrobić, jeśli podczas przyjmowania placebo nie wystąpi krwawienie

Jeśli pacjentka przyjęła wszystkie różowe tabletki prawidłowo, nie wystąpiły wymioty ani ciężka biegunka, a także nie przyjmowała żadnych innych leków, jest bardzo mało prawdopodobne, aby pacjentka była w ciąży. Należy kontynuować przyjmowanie leku Drovelis jak dotychczas. Jeśli pacjentka nie przyjęła wszystkich tabletek prawidłowo lub jeśli oczekiwane krwawienie nie nastąpiło w trakcie dwóch kolejnych cykli, pacjentka może być w ciąży. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Kolejny blister należy rozpocząć tylko wtedy, gdy pacjentka jest pewna, że nie jest w ciąży. Patrz punkt 3 „Wymioty lub ciężka biegunka” lub punkt 2 „Drovelis a inne leki”.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Drovelis jest wskazane wyłącznie po wystąpieniu pierwszej miesiączki.

Drovelis a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjentkę obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje przyjmować. Należy również poinformować innych lekarzy lub dentystę przepisującego inny lek (również farmaceutę wydającego lek) o przyjmowaniu leku Drovelis. Mogą oni poinformować pacjentkę o konieczności zastosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych (na przykład prezerwatyw) a jeśli tak, to jak długo, lub czy stosowanie innego leku, którego pacjentka potrzebuje, musi zostać zmienione.

Niektóre leki mogą wywierać wpływ na stężenie leku Drovelis we krwi i mogą zmniejszać skuteczność antykoncepcyjną leku Drovelis lub mogą powodować nieoczekiwane krwawienia. Są to leki stosowane w leczeniu:

- padaczki (np. barbiturany, karbamazepina, fenytoina, prymidon, felbamat, okskarbazepina, topiramet);
- gruźlicy (np. ryfampicyna);
- zakażenia wirusem HIV i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) (np. inhibitory proteazy i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, takie jak rytonawir, newirapina, efawirenz);
- zakażenia grzybiczego (np. gryzeofulwina);
- wysokiego ciśnienia tętniczego krwi w naczyniach krwionośnych płuc (np. bozentan).

Preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą również powodować nieskuteczność leku Drovelis. Przed rozpoczęciem stosowania preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego podczas stosowania leku Drovelis, należy skonsultować się z lekarzem.

Jeśli pacjentka przyjmuje te leki lub leki ziołowe, które mogą zmniejszać skuteczność leku Drovelis, należy stosować także antykoncepcję mechaniczną. Mechaniczną metodę antykoncepcji należy stosować przez cały czas przyjmowania równoczesnego leczenia i przez 28 dni po jego zakończeniu. Jeśli równoczesne leczenie trwa dłużej niż okres przyjmowania różowych tabletek zawierających

substancje czynne z aktualnego opakowania, białe tabletki placebo należy wyrzucić i natychmiast rozpocząć kolejne opakowanie leku Drovelis.

Jeżeli konieczne jest długotrwałe leczenie wyżej wymienionymi lekami, pacjentka powinna stosować niehormonalne metody antykoncepcji. Pacjentka powinna zwrócić się do lekarza lub farmaceuty o poradę.

Lek Drovelis może wpływać na działanie innych leków, np.:

- cyklosporyny (lek stosowany w leczeniu zahamowania odrzucenia tkanki po przeszczepie);
- lamotryginy (lek stosowany w leczeniu padaczki).

Schemat leczenia skojarzonego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) za pomocą ombitaswiru z paritaprawirem i rytonawirem oraz dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, a także schemat zawierający glekaprawir z pibrentaswirem lub sofosbuwir z welpataswirem i woksylaprawirem może powodować zwiększenie parametrów czynności wątroby w badaniach laboratoryjnych krwi (zwiększona aktywność enzymu wątrobowego ALAT) u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol. Lek Drovelis zawiera estetrol zamiast etynyloestradiolu. Nie wiadomo, czy zwiększona aktywność enzymu wątrobowego ALAT może wystąpić podczas stosowania leku Drovelis jednocześnie z tego rodzaju schematami leczenia skojarzonego przeciwko wirusowi HCV. Lekarz udzieli pacjentce stosownych wskazówek.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Badania laboratoryjne

Pacjentki skierowane na badania krwi lub moczu powinny poinformować lekarza o stosowaniu leku Drovelis, ponieważ może on wpływać na wyniki niektórych badań.

Stosowanie leku Drovelis z jedzeniem i pić

Lek można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia, popijając niewielką ilością wody w razie potrzeby.

Ciąża i karmienie piersią

Leku nie wolno stosować u kobiet w ciąży lub które mogą być w ciąży.

W przypadku zajścia w ciążę podczas stosowania leku Drovelis należy natychmiast przerwać stosowanie leku Drovelis i skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka chce zajść w ciążę, może przerwać stosowanie leku Drovelis w każdej chwili (patrz punkt 3 „Przerwanie stosowania leku Drovelis”).

Lek nie jest zalecany w okresie karmienia piersią. Przed rozpoczęciem stosowania tabletek w okresie karmienia piersią należy skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Drovelis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Drovelis zawiera laktozę oraz sól

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjentki nietolerancję niektórych cukrów, pacjentka powinna skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Różowa tabletką zawierająca substancje czynne zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Drovelis

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Kiedy i w jaki sposób należy przyjmować tabletki

Blister zawiera 28 tabletek powlekanych: 24 różowe tabletki zawierające substancje czynne (tabletki 1-24) oraz 4 białe tabletki bez substancji czynnych (tabletki 25-28).

Stosowanie nowego blistra leku Drovelis należy za każdym razem rozpoczynać od różowej tabletki zawierającej substancje czynne (numer 1) (patrz „Start”). Spośród 7 naklejek należy wybrać jedną naklejkę z odpowiednim dniem tygodnia, od którego rozpoczyna się stosowanie leku. Na przykład, w przypadku rozpoczynania stosowania leku w środę należy zastosować naklejkę z oznaczeniem dnia, który zaczyna się od „Śr”. Naklejkę należy nakleić na przedniej części blistra na symbolu „⇒”. Każdy dzień będzie położony zgodnie z rzędami tabletek. Ułatwia to sprawdzenie, czy w danym dniu została przyjęta tabletką.

Należy przyjmować jedną tabletkę każdego dnia, mniej więcej o tej samej porze, popijając wodą w razie potrzeby.

Tabletki należy przyjmować zgodnie z kierunkiem wskazywanym przez strzałkę na blistrze, tak aby najpierw wykorzystać różowe tabletki zawierające substancje czynne, a następnie białe tabletki placebo.

Krwawienie rozpocznie się podczas 4-dniowego okresu stosowania białych tabletek placebo (tzw. krwawienie z odstawienia). Krwawienie na ogół rozpoczyna się w ciągu 2-4 dni po przyjęciu ostatniej różowej tabletki zawierającej substancje czynne i może trwać aż do rozpoczęcia kolejnego blistra. Należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z kolejnego blistra natychmiast po przyjęciu ostatniej białej tabletki, nawet jeśli krwawienie nie ustąpiło. Oznacza to, że nowy blister pacjentka będzie rozpoczynać tego samego dnia tygodnia oraz, że krwawienie miesięczne będzie występowało w przybliżeniu w te same dni każdego miesiąca.

U niektórych pacjentek krwawienie miesięczne może nie wystąpić każdego miesiąca podczas stosowania białych tabletek placebo. W przypadku codziennego stosowania leku Drovelis zgodnie z powyższymi zaleceniami jest mało prawdopodobne, aby pacjentka zaszła w ciążę.

Rozpoczęcie pierwszego opakowania leku Drovelis

Jeśli nie stosowano antykoncepcji hormonalnej w poprzednim miesiącu

Przyjmowanie leku Drovelis należy rozpocząć w pierwszym dniu cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego). Jeżeli pacjentka przyjmie lek Drovelis w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego, zapewnia on natychmiastową ochronę przed zaciążeniem. Można również rozpocząć stosowanie leku Drovelis od 2. do 5. dnia cyklu, jednak w tym przypadku należy stosować dodatkowe środki ochronne (np. prezerwatywę) przez pierwszych 7 dni przyjmowania tabletek.

Zmiana z innego złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego (tabletki złożone, system terapeutyczny dopochwowy lub system transdermalny, plaster)

Zaleca się rozpoczęcie przyjmowania leku Drovelis w następnym dniu po przyjęciu ostatniej tabletki z substancją czynną poprzedniego leku antykoncepcyjnego, jednak nie później niż następnego dnia po zakończeniu przerwy w przyjmowaniu tabletek poprzedniego środka antykoncepcyjnego (lub po przyjęciu ostatniej tabletki niezawierającej substancji czynnych). W przypadku zmiany ze stosowania złożonego antykoncepcyjnego systemu terapeutycznego dopochwowego lub systemu transdermalnego, plastra należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (tabletki zawierające tylko progestagen, wstrzyknięcie, implant lub system terapeutyczny domaciczny uwalniający progestagen [ang. Intra-Uterine Device, IUD])

W dowolnym dniu można przestawić się z tabletki zawierającej wyłącznie progestagen (z implantu lub systemu terapeutycznego domacicznego w dniu ich usunięcia, z postaci we wstrzyknięciach w dniu, w którym miałyby zostać wykonane kolejne wstrzyknięcie); jednak w każdym z tych

przypadków należy stosować dodatkowe środki ochronne (na przykład prezerwatywę) przez pierwszych 7 kolejnych dni przyjmowania tabletek.

Po poronieniu lub przerwaniu ciąży

Należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Po porodzie

Przyjmowanie leku Drovelis należy rozpocząć pomiędzy 21. a 28. dniem po porodzie. W przypadku rozpoczęcia przyjmowania leku później niż po 28 dniach, należy również stosować antykoncepcję mechaniczną przez pierwszych 7 dni przyjmowania leku Drovelis. Gdyby jednak, po urodzeniu dziecka, przed rozpoczęciem stosowania leku Drovelis doszło do stosunku płciowego, należy sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży albo trzeba poczekać do pierwszego krwawienia miesięczkowego.

W przypadku zamiaru ponownego rozpoczęcia stosowania leku Drovelis po porodzie w okresie karmienia piersią

Patrz punkt „Karmienie piersią”.

W przypadku wątpliwości dotyczących rozpoczęcia stosowania leku należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Drovelis

Brak doniesień o szkodliwym działaniu po przyjęciu większej niż zalecana dawki leku Drovelis. W przypadku zastosowania kilku tabletek jednocześnie mogą wystąpić nudności, wymioty lub krwawienie z pochwy. Takie krwawienie może wystąpić nawet u dziewcząt, które jeszcze nie zaczęły miesiączkować i omyłkowo przyjęły ten lek.

Jeśli pacjentka przyjęła większą niż zalecana dawkę leku Drovelis lub stwierdzi, że dziecko przyjęło tabletki tego leku, należy się zwrócić o poradę do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie zastosowania leku Drovelis

Ostatnie 4 białe tabletki w blistrze to tabletki placebo. Jeśli pacjentka zapomni przyjąć jednej z tych tabletek, nie ma to wpływu na skuteczność leku Drovelis. Należy wyrzucić pominiętą białą tabletkę placebo.

W przypadku pominięcia zastosowania **różowej tabletki** zawierającej substancje czynne (tabletki 1-24 z blistra), należy wykonać następujące czynności:

- jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęły **mniej niż 24 godziny**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie ulega zmniejszeniu. Należy jak najszybciej zażyć tabletkę i kontynuować stosowanie tabletek o zwykłej porze.
- jeżeli od czasu planowego przyjęcia tabletki upłynęły **24 godziny lub więcej**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może ulec zmniejszeniu. Im więcej kolejnych tabletek pominięto, tym większe jest ryzyko zajścia w ciążę.

Szczególnie duże ryzyko zajścia w ciążę występuje w przypadku pominięcia różowej tabletki zawierającej substancje czynne na początku lub na końcu blistra z tabletkami. Należy zatem postępować zgodnie z poniższymi wskazówkami (patrz również schemat).

Pominięcie więcej niż jednej tabletki z danego blistra:

Należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie jednej różowej tabletki zawierającej substancje czynne w dniach 1-7

Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę (nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie). Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jednakże konieczne jest stosowanie metody mechanicznej np. prezerwatywy, jako dodatkowej metody antykoncepcji przez kolejnych 7 dni prawidłowego przyjmowania tabletek. Jeśli pacjentka odbyła stosunek płciowy w

tygodniu przed pominięciem zastosowania tabletek, istnieje prawdopodobieństwo zajścia lub bycia w ciąży. Należy wówczas skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie jednej różowej tabletki zawierającej substancje czynne w dniach 8-17

Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę (nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie). Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ochrona przed zajściem w ciążę nie ulega zmniejszeniu, zatem nie jest konieczne stosowanie dodatkowej metody antykoncepcyjnej.

Pominięcie jednej różowej tabletki zawierającej substancje czynne w dniach 18-24

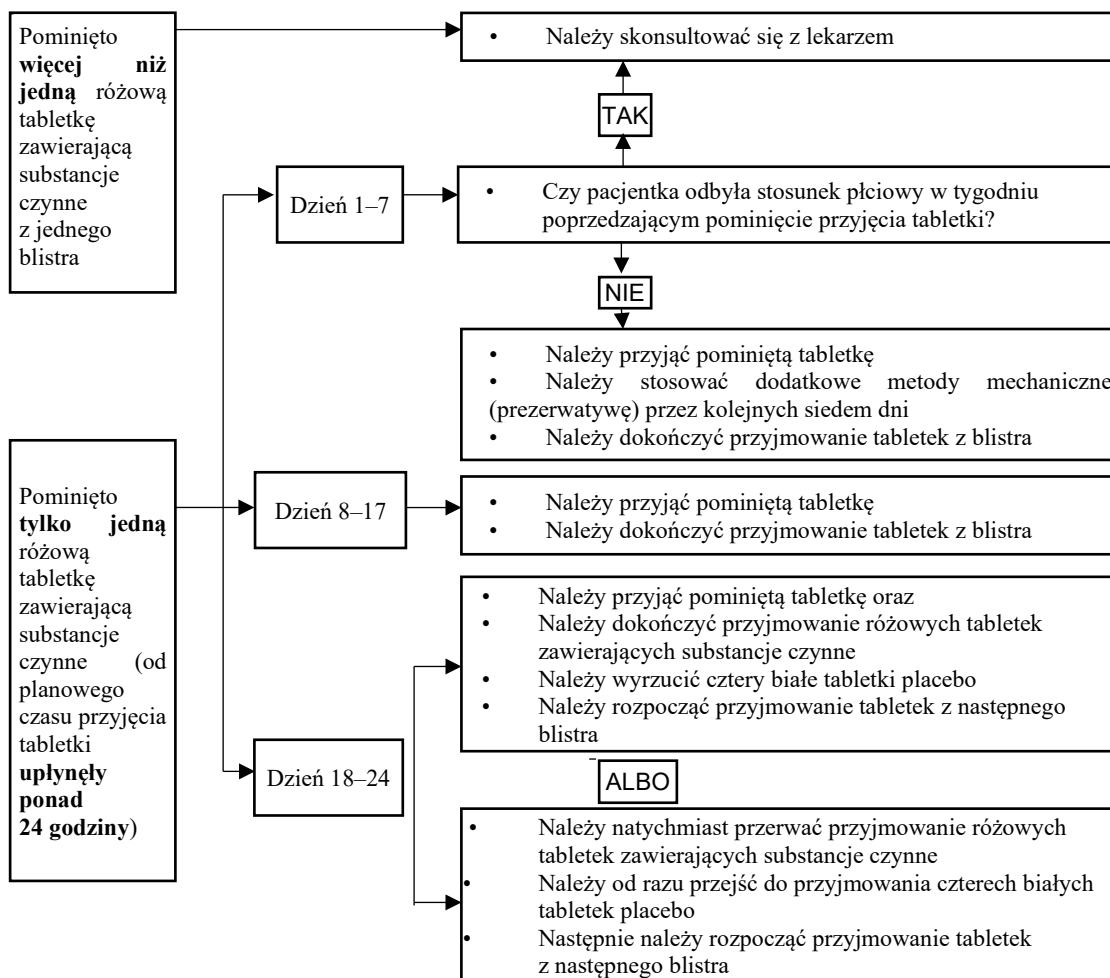
Można skorzystać z jednej z opisanych poniżej dwóch opcji:

1. Należy jak najszybciej przyjąć pominiętą tabletkę (nawet jeśli oznacza to przyjęcie dwóch tabletek jednocześnie). Kolejne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Zamiast przyjmowania białych tabletek placebo z tego blistera, należy je wyrzucić i rozpocząć kolejny blister (dzień rozpoczęcia będzie inny).
Najprawdopodobniej u pacjentki wystąpi krwawienie pod koniec przyjmowania tabletek z drugiego blistera – podczas przyjmowania białych tabletek placebo – może również wystąpić lekkie krwawienie lub krwawienie podobne do miesiączki podczas przyjmowania tabletek z drugiego blistera.
2. Pacjentka może również przestać przyjmować różowe tabletki zawierające substancje czynne i rozpocząć przyjmowanie 4 białych tabletek placebo. Przed przyjęciem białych tabletek placebo, należy zapisać dzień, w którym pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę. Okres przyjmowania tabletek placebo nie powinien przekraczać 4 dni. Jeżeli pacjentka chce rozpocząć przyjmowanie tabletek z nowego blistera w tym samym dniu co zawsze, białe tabletki placebo należy przyjmować przez mniej niż 4 dni.

Jeśli pacjentka postąpi zgodnie z jednym z tych dwóch zaleceń, ochrona przed ciążą zostanie utrzymana.

Jeśli pacjentka zapomniała przyjąć jedną z tabletek z blistera i nie wystąpi u niej krwawienie podczas przyjmowania tabletek placebo, może to oznaczać, że pacjentka jest w ciąży. Przed rozpoczęciem kolejnego blistera należy skontaktować się z lekarzem.

Postępowanie, jeżeli od czasu planowego przyjęcia różowych tabletek upłynęły 24 godziny lub więcej



Pominięcie więcej niż jednej tabletki z danego blistra

Należy postępować zgodnie z zaleceniami lekarza.

Wymioty lub ciężka biegunka

W razie wystąpienia wymiotów w ciągu 3–4 godzin od przyjęcia różowej tabletki zawierającej substancje czynne lub w razie wystąpienia ciężkiej biegunki, wchłanianie substancji czynnych leku zawartych w tabletkach do organizmu może nie być całkowite. Jest to sytuacja bardzo podobna do pominięcia tabletki. Po ustąpieniu wymiotów lub biegunki należy możliwie najszybciej przyjąć różową tabletkę zawierającą substancje czynne z zapasowego blistra. W miarę możliwości należy to zrobić w ciągu 24 godzin od zwykłej pory planowego przyjęcia tabletki. Jeśli nie jest to możliwe bądź upłynęły 24 godziny lub więcej, należy postąpić zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie „Pominięcie zastosowania leku Drovelis”.

Opóźnianie krwawienia: co należy wiedzieć

Mimo że nie jest to zalecane, można opóźnić dzień wystąpienia krwawienia poprzez nieprzyjmowanie białych tabletek placebo z 4. rzędu i przejście od razu do nowego blistra leku Drovelis. Podczas przyjmowania tabletek z drugiego blistra może wystąpić lekkie krwawienie lub krwawienie podobne do miesięczkowego. Należy dokończyć przyjmowanie tabletek z drugiego blistra, przyjmując 4 białe tabletki placebo. Następnie należy rozpocząć przyjmowanie tabletek z następnego blistra. Przed podjęciem decyzji o opóźnieniu miesiączki pacjentka może się zwrócić o poradę do lekarza.

Przesunięcie rozpoczęcia krwawienia miesięczkowego

W przypadku prawidłowego przyjmowania tabletek, krwawienie miesięczne rozpocznie się w trakcie przyjmowania placebo. Aby zmienić dzień wystąpienia krwawienia na inny, należy skrócić okres przyjmowania tabletek placebo, tj. dni, w których przyjmuje się białe tabletki (ale nigdy nie

wolno zwiększać tej liczby – 4 dni to maksymalny czas przyjmowania placebo). Na przykład, jeśli pacjentka rozpoczyna przyjmowanie białych tabletek placebo w piątek i chce zmienić ten dzień na wtorek (3 dni wcześniej), to musi rozpocząć stosowanie nowego blistera 3 dni wcześniej niż zazwyczaj. W przypadku skrócenia okresu przyjmowania białych tabletek placebo, krwawienie może nie występować. Może jednak wystąpić niewielkie plamienie (krople lub plamki krwi) lub krwawienie międzymiesiączkowe podczas przyjmowania różowych tabletek zawierających substancje czynne z kolejnego blistera.

Jeśli pacjentka nie jest pewna co robić, powinna skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przerwanie stosowania leku Drovelis

Przyjmowanie leku Drovelis można przerwać w dowolnej chwili. Jeśli pacjentka nie planuje zajścia w ciążę, powinna najpierw skonsultować się z lekarzem odnośnie innych metod antykoncepcyjnych. W przypadku przerwania stosowania leku Drovelis ze względu na planowanie zajścia w ciążę, przed próbą zajścia w ciążę należy odczekać do wystąpienia pierwszego naturalnego krwawienia miesięczkowego. Ułatwi to określenie terminu porodu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, w szczególności ciężkich lub uporczywych, albo w przypadku zmiany stanu zdrowia, która może być spowodowana stosowaniem leku Drovelis, należy skonsultować się z lekarzem.

U wszystkich kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne ryzyko powstania zakrzepów krwi w naczyniach żylnych (ŻChZZ) lub w naczyniach tętniczych (TChZZ) jest zwiększone. Dokładniejsze informacje dotyczące różnych zagrożeń związanych z przyjmowaniem złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych podano w punkcie 2 „Informacje ważne przed zastosowaniem leku Drovelis”.

Następujące działania niepożądane są związane ze stosowaniem leku Drovelis:

Często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- zaburzenia nastroju i zaburzenia libido;
- bóle głowy;
- ból brzucha, nudności;
- trądzik;
- ból piersi, bolesne miesiączki, krwawienie z pochwy (podczas miesiączki lub poza nią, obfite nieregularne krwawienie);
- wahania masy ciała.

Niezbyt często (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- zakażenie grzybicze, zakażenie pochwy, zakażenie dróg moczowych;
- zmiany apetytu (zaburzenia apetytu);
- depresja, zaburzenia emocjonalne, zaburzenia lękowe, stres, problemy ze snem;
- migrena, zawroty głowy, mrowienie, senność;
- uderzenia gorąca;
- obrzęk brzucha, wymioty, biegunka;
- utrata włosów, nadmierne pocenie się, suchość skóry, wysypka, obrzęk skóry;
- ból pleców;
- obrzęk piersi, guzki w piersi, nieprawidłowe krwawienie z narządów płciowych, ból podczas stosunku, torbiele w piersiach (obecność jednej lub większej liczby torbieli w piersi), obfite miesiączki, brak miesiączki, zaburzenia miesięczkowania, zespół napięcia

- przedmiesiączkowego, skurcze macicy, krwawienie z macicy lub pochwy, w tym plamienie, wydzielina z pochwy, zaburzenia w obrębie sromu i pochwy (suchość, ból, nieprzyjemny zapach, dyskomfort);
- zmęczenie, obrzęk pewnych części ciała, np. stawów skokowych (obrzęk), ból w klatce piersiowej, nietypowe samopoczucie;
- badania krwi wykazujące zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych, zmiany w niektórych tłuszczach krwi (lipidy).

Rzadko (mogą dotyczyć do 1 osoby na 1 000)

- zapalenie piersi;
 - łagodny guz w piersi;
 - nadwrażliwość (alergia);
 - zatrzymanie płynów, zwiększone stężenie potasu we krwi;
 - nerwowość;
 - słaba pamięć;
 - suchość oczu, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia;
 - zawroty głowy;
 - wysokie lub niskie ciśnienie krwi, stan zapalny żyły z powstaniem zakrzepu krwi (zakrzepowe zapalenie żyły), żylaki;
 - zaparcia, suchość w jamie ustnej, niestrawność, obrzęk warg, wzdęcia, zapalenie jelit, refluks żołądkowy, nieprawidłowe skurcze jelit;
 - reakcje alergiczne skóry, złoto-brązowe plamy barwnikowe (ostuda) i inne zaburzenia pigmentacji, wzrost włosów typowy dla mężczyzn, nadmierne tempo wzrostu włosów, choroby skóry, takie jak zapalenie skóry, swędzące zapalenie skóry, łupież i tłusta skóra (łojotok) oraz inne zaburzenia skórne;
 - skurcze mięśni i obrzęk stawów, ból i dyskomfort;
 - ból dróg moczowych, nieprawidłowy zapach moczu;
 - ciąża pozamaciczna (ektopowa);
 - torbiel jajnika, zwiększone samoistne wydzielanie mleka, ból w obrębie miednicy, przebarwienia piersi, krwawienie podczas stosunku, zaburzenia endometrium, zaburzenia sutka, nieprawidłowe krwawienie z macicy;
 - ogólne złe samopoczucie, wzrost temperatury ciała, ból;
 - wzrost ciśnienia krwi, zmiany w wynikach badań krwi (nieprawidłowe wyniki badania czynności nerek, podwyższone stężenie potasu we krwi, podwyższone stężenie glukozy we krwi, obniżone stężenie hemoglobiny, obniżone stężenie żelaza we krwi, obecność krwi w moczu);
 - szkodliwe zakrzepy krwi w naczyniach żylnych, na przykład:
 - w nogach lub stopach (tj. ZZG)
 - w płucach (tj. ZP)
 - zawał serca
 - udar
 - mini udar lub krótkotrwałe objawy przypominające udar mózgu znane jako przemijający napad niedokrwienia mózgu
 - zakrzepy krwi w naczyniach wątroby, żołądka i (lub) jelit, nerek albo oka
- Prawdopodobieństwo powstania zakrzepów krwi może być większe w przypadku występowania jakichkolwiek innych czynników powodujących jego wzrost (więcej informacji na temat czynników związanych ze zwiększeniem ryzyka powstania zakrzepów oraz objawów zakrzepicy podano w punkcie 2).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Drovelis

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Drovelis

Substancjami czynnymi leku są: drospirenon i estetrol.

Każda różowa tabletki zawierająca substancje czynne zawiera 3 mg drospirenonu i 14,2 mg estetrolu w postaci estetrolu jednowodnego.

Każda biała tabletki placebo nie zawiera substancji czynnych.

Pozostałe substancje pomocnicze to:

Różowe tabletki powlekane zawierające substancje czynne

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Drovelis zawiera laktozę i sól”), karboksymetyloskrobia sodowa (patrz punkt 2 „Drovelis zawiera laktozę i sól”), skrobia kukurydziana, povidon K30, magnezu stearynian (E 470b).

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E 464), hydroksypropyloceluloza (E 463), talk (E 553b), uwodorniony olej z nasion bawełny, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172).

Białe tabletki powlekane placebo

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Drovelis zawiera laktozę i sól”), skrobia kukurydziana, magnezu stearynian (E 470b).

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E 464), hydroksypropyloceluloza (E 463), talk (E 553b), uwodorniony olej z nasion bawełny, tytanu dwutlenek (E 171).

Jak wygląda lek Drovelis i co zawiera opakowanie

Różowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana zawierająca substancję czynną, o średnicy 6 mm, z wytłoczonym po jednej stronie oznaczeniem w kształcie kropli.

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana placebo, o średnicy 6 mm, z wytłoczonym po jednej stronie oznaczeniem w kształcie kropli.

Lek Drovelis jest dostępny w blistrach zawierających 28 tabletek powlekanych (24 różowe tabletki powlekane zawierające substancje czynne oraz 4 białe tabletki placebo) w pudełku tekturowym. Oprócz blisterów opakowanie leku Drovelis zawiera etui – woreczek do przechowywania blisterów oraz 1, 3, 6 lub 13 samoprzylepnych naklejek z oznaczeniem dni tygodnia. Liczba samoprzylepnych naklejek zależy od liczby blisterów.

Wielkości opakowań: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) i 364 (13 × 28) tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapeszt
Węgry

Wytwórca

Haupt Pharma Münster GmbH
Schleebrüggenkamp 15
48159 Münster
Niemcy

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapeszt
Węgry

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.