

## **ANEKS I**

### **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

Każda biała tabletkę placebo nie zawiera substancji czynnych.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda różowa tabletkę zawierająca substancje czynne zawiera 40 mg laktozy jednowodnej.

Każda biała tabletkę placebo zawiera 68 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletkę powlekana (tabletkę).

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

Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę 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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (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 i sposób podawania

#### Jak przyjmować produkt leczniczy Drovelis

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”.

#### 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 tabletkę 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 substancję czynną 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 (tabletkę zawierającą 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 potrzeba 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.

#### Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek

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 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. 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 Drovelis, 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 Drovelis jest przeciwwskazane u kobiet z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Drovelis 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 Drovelis 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 nastolatków przed wystąpieniem pierwszej miesiączki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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 jakkolwiek 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 – występująca 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 nieznanym etiologii.
- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Ostrzeżenia

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 Drovelis.

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 Drovelis 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 jakiegokolwiek 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 noretysteronem 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 się<sup>1</sup>, 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 6<sup>2</sup> 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej*

---

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

<sup>2</sup> 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

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 żyłnej (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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
Otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI] powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> ).	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 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.	W takiej sytuacji zaleca się przerwanie przyjmowania tabletek (w przypadku planowej operacji co najmniej 4 tygodnie przed zabiegiem) i wznowienie ich stosowania nie wcześniej niż po 2 tygodniach od ponownego uruchomienia. Żeby uniknąć niepożądanego 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-mocznicy, 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 kończyny.

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 niedokrwieny mózgu, udar mózgu). Tętniczy incydent zakrzepowo-zatorowy może zakończyć się śmiercią.

*Czynniki ryzyka rozwoju tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej*

Ryzyko wystąpienia powikłań w postaci tętnicznych 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 Drovelis 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**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwagi</b>
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 <sup>2</sup> )	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:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie mięśni twarzy, ramion lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utrata równowagi lub koordynacji;
  - nagłe pojawienie się dezorientacji, trudności z mówieniem lub rozumieniem mowy;
  - nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
  - nagły, silny lub długotrwały ból głowy o nieznanym 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 długotrwale 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 etynyloestradolu) 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 ombitaswiru 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 pibrentaswiru lub sofosbuwiru z welpataswiru 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 pibrentaswiru lub sofosbuwir z welpataswiru 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 wyłyżeczkowanie 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 odchyłeń 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

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**

Uwaga: w celu określenia potencjalnych interakcji, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi jednocześnie stosowanych produktów leczniczych.

### 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 antykoncepcyjnego. Metodę 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), np.:*

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 preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*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 progesteronów 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 jednych i drugich.

*- 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 estetrolom*

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

Wpływ produktu Drowelis 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 Drowelis 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 etynyloestradol, takie jak złożone doustne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.4). U kobiet przyjmujących produkty zawierające estrogeny inne niż etynyloestradol, 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 Drowelis 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 (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka ludzkiego i mogłyby wpływać na dziecko.

Stosowanie złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może mieć wpływ na karmienie piersią, ponieważ środki te mogą zmniejszać ilość oraz zmieniać skład mleka kobiecego. 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 albo 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) i rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ).

**Tabela 3: Wykaz działań niepożądanych**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>
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 <sup>(1)</sup> zaburzenie libido	depresja <sup>(2)</sup> zaburzenia lękowe <sup>(3)</sup> bezsenna zaburzenia emocjonalne <sup>(4)</sup> stres	nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	migrena zawroty głowy parestezje senność	amnezja
Zaburzenia oka			niedowidzenie niewyraźne widzenie zespół suchego oka
Zaburzenia ucha i błędnika			zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe		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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>
			obrzęk warg
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	trądzik	wypadanie włosów nadmierna potliwość <sup>(5)</sup> zaburzenia skóry <sup>(6)</sup>	zapalenie skóry <sup>(7)</sup> zaburzenia pigmentacji <sup>(8)</sup> nadmierne owłosienie łojotok świąd opuchlizna twarz 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 <sup>(9)</sup> obrzęk piersi zaburzenie sromu i pochwy <sup>(10)</sup> wydzielina z pochwy zespół przedmiesiączkowy zgrubienia w piersi <sup>(11)</sup> skurcz macicy krwotok maciczny krwotok miesiączkowy dyspareunia	torbiel jajnika zaburzenia laktacji zaburzenia endometrium nieprawidłowe krwawienie z macicy ból miednicy zaburzenia sutka przebarwienie piersi krwawienie po stosunku
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie obrzęk ból w klatce piersiowej zaburzone samopoczucie	złe samopoczucie <sup>(12)</sup> 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

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyst często	Rzadko
			zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy krew w moczu

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

<sup>(2)</sup> w tym depresyjny nastrój, objaw depresyjny, płaczliwość i depresja

<sup>(3)</sup> w tym pobudzenie, lęk, uogólnione zaburzenia lękowe i atak paniki

<sup>(4)</sup> w tym zaburzenie emocjonalne, stres emocjonalny i płacz

<sup>(5)</sup> w tym nocne poty, nadmierne pocenie się i zimne poty

<sup>(6)</sup> w tym suchość skóry, wysypka i obrzęk skóry

<sup>(7)</sup> w tym zapalenie skóry i wyprysk

<sup>(8)</sup> w tym ostuda i hiperpigmentacja skóry

<sup>(9)</sup> w tym nieprawidłowe krwawienie z odstawienia, brak miesiączki, zaburzenia menstruacyjne, nieregularne miesiączkowanie, rzadkie miesiączkowanie i częste miesiączkowanie

<sup>(10)</sup> 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

<sup>(11)</sup> w tym zgrubienia w piersi i torbiele w piersi

<sup>(12)</sup> w tym złe samopoczucie i pogorszenie stanu sprawności

#### Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet przyjmujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększenie ryzyka wystąpienia tętnicznych 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 zdarzenia 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;
- Tętniczne 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, toczень rumieniowaty układowy, pemfigoid ciężarnych, 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, przeciwoandrogenne i łagodne właściwości przeciwminalokortykosteroidowe i nie wykazuje działania estrogennego, glikokortykosteroidowego ani przeciwiglikokortykosteroidowego. 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 świeciece, 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 (górną granicę 95% przedziału ufności: 0,77)  
Błąd metody i błąd pacjentki: 0,44 (górną granicę 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 wieloosrodkowe, 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 osiągnięte 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-glikoproteina (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 leków wpływających na aktywność P-gp i BCRP doprowadzi do klinicznie istotnej interakcji z estetrollem.

### 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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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.

### Drospirenon

#### Wchłanianie

Drospirenon jest szybko i prawie całkowicie wchłaniany. Po przyjęciu produktu leczniczego Drovelis, 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 Drovelis.

#### 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 Drovelis 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 wydalane 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.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

##### Estetrol

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 (GFR  $\geq 60$  do  $< 90$  ml/min), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (GFR  $\geq 30$  do  $< 60$  ml/min) i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR  $< 30$  ml/min).

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

Klirens kreatyniny (CLcr) 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).

##### Drospirenon

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 (CLcr)=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 (CLcr=30-50 ml/min) w porównaniu z pacjentkami z prawidłową czynnością nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

##### Estetrol

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  $\sim 1,7$ -krotnie i  $\sim 1,1$ -krotnie większe u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby; odpowiednio  $\sim 1,9$ -krotnie i  $\sim 1$ -krotnie większe u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby oraz odpowiednio  $\sim 5,4$ -krotnie i  $\sim 1,9$ -krotnie większe u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

### Drospirenon

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

### *Dzieci i młodzież*

Stężenia ( $C_{\text{trough}}$ ) 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 gestagennym.

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.

Badania oceny ryzyka dla środowiskowego 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 (E470b)

#### *Otoczka tabletki*

Hypromeloza (E464)

Hydroksypropyloceluloza (E463)

Talk (E553b)

Olej z nasion bawełny, uwodorniony

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek, czerwony (E172)

#### Białe powlekane tabletki placebo

#### *Rdzeń tabletki*

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Magnezu stearynian (E470b)

#### *Otoczka tabletki*

Hypromeloza (E464)

Hydroksypropyloceluloza (E463)

Talk (E553b)

Olej z nasion bawełny, uwodorniony

Tytanu dwutlenek (E171)

### **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.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

30.01.2025 r.

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