1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Drovelis 3 mg/14,2 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Elke witte placebo filmomhulde tablet bevat geen werkzame stoffen.

Hulpstof met bekend effect

Elke roze werkzame filmomhulde tablet bevat 40 mg lactosemonohydraat.

Elke witte placebo filmomhulde tablet bevat 68 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

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

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hoe beginnen met Drovelis

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

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

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

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

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

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

- *Na een abortus in het eerste trimester*

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

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

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

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Gemiste of uitgestelde doses

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Advies in geval van gastro-intestinale klachten

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

Een onttrekkingsbloeding uitstellen

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

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

Speciale populaties

Ouderen
Drovelis is niet geïndiceerd na de menopauze.

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

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

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

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

Pediatrische patiënten
De veiligheid van Drovelis is vastgesteld bij postmenarcheale adolescenten jonger dan 18 jaar. Verwacht wordt dat de anticonceptieve werkzaamheid

hetzelfde is bij postmenarcheale adolescenten als bij gebruikers van 18 jaar en ouder. De momenteel beschikbare veiligheids- en werkzaamheidsgegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2. Er is geen relevante toepassing van Drovelis bij premenarcheale adolescenten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Gedurende 28 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. De tabletten dienen elk dag rond hetzelfde tijdstip te worden ingenomen, zo nodig met een beetje vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. Elke verpakking begint met 24 roze werkzame tabletten, gevolgd door 4 witte placebotabletten. Elke volgende verpakking wordt de dag na de laatste tablet van de vorige verpakking gestart.
Stickers waarop de 7 dagen van de week zijn aangegeven worden meegeleverd, en de sticker van de betreffende weekdag moet op de tabletblisterverpakking worden geplakt om aan te geven wanneer de eerste tablet is ingenomen.
Een onttrekkingsbloeding begint meestal op de tweede tot derde dag na het starten met de witte placebotabletten en het kan zijn dat deze niet gestopt is voordat met de volgende verpakking begonnen wordt. Zie 'Cycluscontrole' in rubriek 4.4.

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Indien één van deze aandoeningen of risicofactoren verergert of voor het eerst optreedt, moet de vrouw het advies krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Drovelis moet worden gestaakt. Alle onderstaande gegevens zijn gebaseerd op epidemiologische gegevens verkregen met CHC's die ethinylestradiol bevatten. Het bevat estetrol. Omdat er nog geen epidemiologische gegevens beschikbaar zijn voor CHC's die estetrol bevatten, worden de waarschuwingen ook geacht van toepassing te zijn op het gebruik van Drovelis.

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

(coumarines).

Stoornissen in de bloedsomloop

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabel 1: Risicofactoren voor VTE

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

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

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

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

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

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

Symptomen van longembolie kunnen zijn:

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

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

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

Risicofactoren voor ATE
Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of een cerebrovasculair accident bij gebruiksters van een CHC neemt toe bij een vrouw met risicofactoren (zie tabel 2). Drovelis is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft die haar een hoog

risico geven op arteriële trombose (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de toename van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval moet rekening worden gehouden met haar totale risico. Als de balans tussen voordelen en risico's negatief wordt geacht, mag geen CHC worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel 2: Risicofactoren voor ATE

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident:

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

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

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of 'vol' gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, gevoel van indigestie of verstikking;
- zweten, misselijkheid, overgeven of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Tumoren

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

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

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

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

Hepatitis C

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

Overige aandoeningen

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

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

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

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

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

Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het noodzakelijk zijn het gebruik van het CHC te staken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Terugkerende cholestatische geelzucht die voorheen optrad in de zwangerschap of tijdens eerder gebruik van geslachtssteroïden vereist het stoppen van CHC's.

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

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

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

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

Medisch onderzoek/consultatie

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

Verminderde werkzaamheid

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

Cycluscontrole

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

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

Bij een klein percentage vrouwen (6-8%), kan het zijn dat er geen onttrekkingsbloeding plaatsvindt tijdens de placebotabletfase. Als de onttrekkingsbloeding uitblijft, en de vrouw Drovelis heeft ingenomen volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2, is het onwaarschijnlijk dat zij zwanger is. Als Drovelis echter niet volgens de aanwijzingen is ingenomen of als er twee onttrekkingsbloedingen na elkaar uitblijven, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van Drovelis wordt hervat.

Laboratoriumonderzoeken

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

Hulpstoffen met bekend effect

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op Drovelis

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

- *Management*

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

- *Kortetermijnbehandeling*

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

- *Langetermijnbehandeling*

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

De volgende interacties worden in de literatuur vermeld.

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

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

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

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

plasmaconcentraties van oestrogenen, progestagenen of beide verhogen.

- *Mogelijke interacties met drospirenon*

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

- *Mogelijke interacties met estetrol*

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

Effecten van Drovelis op andere geneesmiddelen

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

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

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

Farmacodynamische interacties

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

Bij patiënten zonder nierziekte had het gelijktijdig gebruik van drospirenon en angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers of niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) geen effect op de kaliumserumwaarden. Desalniettemin is gelijktijdig gebruik van Drovelis met aldosteronantagonisten of kaliumsparende diuretica niet onderzocht. In dit geval moeten de kaliumserumwaarden worden getest gedurende de eerste behandelingscyclus. Zie ook rubriek 4.4.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Drovelis is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap.

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

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

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Tabel met bijwerkingen

Bijwerkingen die zijn geïdentificeerd worden hieronder vermeld (zie tabel 3).
Bijwerkingen worden volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie gerangschikt aan de hand van de volgende indeling: vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100) en zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Tabel 3: Lijst van bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Schimmelinfectie Vaginale infectie Urineweginfectie	Mastitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			Borstfibroadenoom
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Eetluststoornis	Hyperkaliëmie Vochtretentie
Psychische stoornissen	Stemmingsstoornissen en -afwijkingen(1) Libidostoornis	Depressie(2) Angststoornis(3) Insomnia Emotionele stoornis(4) Stress	Zenuwachtigheid
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Migraine Duizeligheid Paresthesie Somnolentie	Amnesie
Oogaandoeningen			Gezichtsvermogen afgenomen Gezichtsvermogen wazig Droog oog
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo
Bloedvataandoeningen		Opvlieger	Hypertensie Veneuze trombose Tromboflebitis Hypotensie Varices

Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominale pijn Misselijkheid	Abdominale distensie Braken Diarree	Gastro-oesofageale refluxziekte Colitis Maag-darmstelselmotiliteitsaandoening Constipatie Dyspepsie Flatulentie Droge mond Lipzwelling
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Alopecia Hyperhidrose(5) Huidaandoeningen(6)	Dermatitis(7) Pigmentatiestoornis(8) Hirsutisme Seborroe Pruritus Zwelling van het gezicht Urticaria Huidverkleuring
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn	Spierspasmen Ledematenongemak Gewrichtszwelling Pijn in de ledematen
Nier- en urinewegaandoeningen			Blaasspasme Urinegeur abnormaal
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium			Ectopische zwangerschap
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstpijn Metrorragie Vaginale bloeding Dysmenorroe Menorragie	Abnormale onttrekkingsbloeding(9) Gezwollen borst Vulvovaginale aandoening(10) Vaginale afscheiding Premenstrueel syndroom Borstgezwel(11) Baarmoederspasme Baarmoederlijke bloeding Menometrorragie Dyspareunie	Ovariële cyste Lactatiestoornissen Endometriumstoornis Niet-functionele baarmoederlijke bloeding Bekkenpijn Tepelaandoening Borstverkleuring Coïtale bloeding
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid Oedeem Borstkaspijn Gevoel abnormaal	Malaise(12) Pijn Hyperthermie
Onderzoeken	Gewichtsschommeling	Leverenzym verhoogd Lipiden abnormaal	Bloeddruk verhoogd Nierfunctietests abnormaal Bloed kalium verhoogd Bloed glucose verhoogd Hemoglobine verlaagd Serum ferritine verlaagd Bloed in urine

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

De volgende ernstige bijwerkingen, die worden besproken in rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik', zijn gemeld bij vrouwen die CHC's gebruiken:

- Veneuze trombo-embolische aandoeningen;
- Arteriële trombo-embolische aandoeningen;

Hypertensie;
Levertumoren;
Optreden of verslechtering van aandoeningen waarbij geen overtuigend verband is met het gebruik van CHC's: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uteriene myomen, porfyrie, systemische lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenham-chorea, hemolytisch-uremisch syndroom, cholestatische geelzucht;
Chloasma;
Bij acute of chronische leverfunctiestoornissen kan het noodzakelijk zijn het gebruik van het CHC te staken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn.
Exogene oestrogenen kunnen symptomen van erfelijk of verworven angio-oedeem induceren of verergeren.

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

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Estetrol

Absorptie

Estetrol wordt snel geabsorbeerd na inname. Na inname van Drovelis worden 0,5-2 uren na eenmalige inname gemiddelde maximale plasmaconcentraties van 18 ng/ml bereikt.
De totale blootstelling aan estetrol is vergelijkbaar ongeacht de voedselinname. De C_{max} van estetrol wordt met ongeveer 50% verminderd na voedselinname.

Distributie

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

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

Biotransformatie

Na orale toediening ondergaat estetrol een uitgebreide fase 2-metabolisatie tot glucuronide en sulfaatconjugaten. De twee belangrijkste metabolieten, estetrol-3-glucuronide en estetrol-16-glucuronide, hebben verwaarloosbare oestrogeenactiviteit. UGT2B7 is de dominante UGT-

isovorm die betrokken is bij de biotransformatie van estetrol in een direct glucuronide. Estetrol ondergaat sulfaatvorming, voornamelijk door specifiek oestrogeen sulfotransferase (SULT1E1).

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Steady state-omstandigheden

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

Nierfunctiestoornis

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

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

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

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

Leverfunctiestoornis

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

Drospirenon

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Lineariteit/non-lineariteit

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

Steady state-omstandigheden

Steady state wordt na 10 dagen bereikt. C_{max} van drospirenon van ongeveer 48,7 ng/ml wordt ongeveer 1-3 uur na de dosering bereikt. De

gemiddelde concentratie tijdens steady state over een 24-uurs doseringsperiode is ongeveer 22 ng/ml. De ophoping is zeer beperkt met een dagelijkse AUC bij steady state dat 80% groter is dan na een enkele dosis.

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

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

Andere speciale populaties

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

Environmental Risk Assessment (ERA)

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Roze werkzame filmomhulde tabletten

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

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

Witte filmomhulde placebotabletten

Tabletkern
Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Magnesiumstearaat (E 470b)

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

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

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

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

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2026.

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

[1]Deze incidenties werden geschat op basis van alle epidemiologische onderzoeksgegevens, met gebruik van relatieve risico's voor de verschillende geneesmiddelen in vergelijking met CHC's die levonorgestrel bevatten.
[2] Middelste punt van bereik ('Mid-point of range') van 5-7 per 10.000 vrouwenjaren, op basis van een relatief risico voor CHC's met levonorgestrel versus geen gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6.