

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Drovelis 3 mg/14,2 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede rosa wirkstoffhaltige Tablette enthält 3 mg Drospirenon und Estetrol-Monohydrat entsprechend 14,2 mg Estetrol.

Die weißen Placebo-Tabletten enthalten keine Wirkstoffe.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede rosa wirkstoffhaltige Tablette enthält 40 mg Lactose-Monohydrat.

Jede weiße Placebo-Tablette enthält 68 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

Die wirkstoffhaltige Filmtablette ist rosa, hat einen Durchmesser von 6 mm, ist rund und bikonvex mit einseitig geprägtem, tropfenförmigem Logo.

Die Placebo-Filmtablette ist weiß bis cremefarben, hat einen Durchmesser von 6 mm, ist rund und bikonvex mit einseitig geprägtem, tropfenförmigem Logo.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Drovelis zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Drovelis mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung und Art der Anwendung

#### Art der Anwendung von Drovelis

Zum Einnehmen.

An 28 aufeinanderfolgenden Tagen muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Die Tabletten sollten jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Jede Packung beginnt mit 24 rosa wirkstoffhaltigen Tabletten, gefolgt von 4 weißen Placebo-Tabletten. Wenn die Tabletten einer Packung aufgebraucht sind, wird am Tag nach der letzten Tabletteneinnahme die nächste Packung begonnen.

Es werden Aufkleber zur Markierung der 7 Wochentage zur Verfügung gestellt, und der entsprechende Wochentagsaufkleber sollte auf die Blisterpackung geklebt werden, um anzuzeigen, wann die erste Tablette eingenommen wurde.

Die Entzugsblutung beginnt üblicherweise am 2. oder 3. Tag der Einnahme der weißen Placebo-Tabletten und dauert eventuell noch an, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird. Siehe „Zykluskontrolle“ im Abschnitt 4.4.

### Beginn der Einnahme von Drovelis

- *Keine vorangegangene Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva (im vergangenen Monat)*  
Die Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen weiblichen Zyklus, d. h. am 1. Tag der Monatsblutung, zu beginnen. Es sind dann keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Wenn die erste Tablette an den Tagen 2 bis 5 der Menstruation eingenommen wird, ist dieses Arzneimittel erst nach den ersten 7 aufeinanderfolgenden Tagen der Einnahme der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten wirksam. Eine zuverlässige Barrieremethode zur Empfängnisverhütung, wie z. B. ein Kondom, muss daher während dieser ersten 7 Tage zusätzlich verwendet werden. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft sollte vor Beginn der Einnahme von Drovelis in Betracht gezogen werden.

- *Wechsel von einem KHK (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring oder transdermales Pflaster)*

Nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des vorherigen KHK sollte vorzugsweise am folgenden Tag mit der Einnahme von Drovelis begonnen werden, spätestens jedoch am ersten Tag nach dem gewohnten tablettensfreien Intervall bzw. der Placebo-Phase des vorhergehenden KOK. Wurde bisher ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, sollte mit der Einnahme von Drovelis vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens jedoch, wenn die nächste Anwendung fällig wäre.

- *Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (nur gestagenhaltige Pille, Injektionspräparat, Implantat) oder einem intrauterinen Gestagen-Freisetzungssystem (IUS)*

Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat oder IUS am Tag der Entfernung, von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In all diesen Fällen ist während der ersten 7 aufeinanderfolgenden Tage der Einnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

- *Nach einem Abort im 1. Trimenon*

Mit der Einnahme kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind in diesem Fall nicht erforderlich.

- *Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon*

Mit der Einnahme sollte zwischen dem 21. und 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Wenn die Einnahme später begonnen wird, ist für die ersten 7 Tage eine zusätzliche Barrieremethode anzuraten. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme des KHK eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Hinweise für stillende Frauen, siehe Abschnitt 4.6.

### Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Weißer Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe der Blisterpackung können außer Acht gelassen werden. Sie sollten jedoch weggeworfen werden, um eine unbeabsichtigte Verlängerung der Placebo-Phase zu vermeiden.

Die folgenden Anweisungen gelten nur, wenn die Einnahme der **rosa wirkstoffhaltigen Tabletten** vergessen wurde:

Wurde die Einnahme einer rosa wirkstoffhaltigen Tablette vergessen und der normale Einnahmezeitpunkt um **weniger als 24 Stunden** überschritten, ist der Konzeptionsschutz nicht verringert. Die Anwenderin sollte diese Tablette sofort einnehmen und die darauffolgenden Tabletten wieder zur gewohnten Zeit einnehmen.

Wurde die Einnahme einer rosa wirkstoffhaltigen Tablette vergessen und der normale Einnahmezeitpunkt um **mehr als 24 Stunden** überschritten, kann der Konzeptionsschutz verringert sein. Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Das empfohlene hormonfreie Tablettenintervall beträgt 4 Tage, die Tabletteneinnahme darf nie länger als 4 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten über 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Dementsprechend können die folgenden Empfehlungen für die tägliche Praxis gegeben werden:

#### *Tag 1 – 7*

Die Anwenderin sollte die Einnahme der zuletzt vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Zeit eingenommen. Zusätzlich sollte solange eine Barrieremethode, z. B. ein Kondom, angewendet werden, bis die Anwenderin ohne Unterbrechung über einen Zeitraum von 7 Tagen rosa wirkstoffhaltigen Tabletten eingenommen hat. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Tabletten vergessen werden und je näher sie an der Placebo-Phase liegen, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

#### *Tag 8 – 17*

Die Anwenderin sollte die Einnahme der zuletzt vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Zeit eingenommen. Vorausgesetzt, dass an den vorangegangenen 7 Tagen, bevor die erste Tablette vergessen wurde, die Tabletten regelmäßig eingenommen wurden, ist keine zusätzliche kontrazeptive Maßnahme erforderlich. Wurde jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, sollte der Anwenderin geraten werden, zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen anzuwenden, bis sie ohne Unterbrechung über einen Zeitraum von 7 Tagen rosa wirkstoffhaltige Tabletten eingenommen hat.

#### *Tag 18 – 24*

Es besteht wegen der bevorstehenden Placebo-Tabletten-Phase das Risiko verringerter Zuverlässigkeit. Jedoch kann durch eine Anpassung des Einnahmeschemas ein verminderter Konzeptionsschutz immer noch verhindert werden. Wird eine der beiden folgenden Optionen angewendet, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich, sofern die Einnahme an den vorangegangenen 7 Tagen regelmäßig erfolgte. Andernfalls sollte die erste der beiden Optionen befolgt werden, außerdem sind zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen erforderlich, bis die ununterbrochene Einnahme der rosa wirkstoffhaltigen Tablette über 7 Tage erfolgt ist.

1. Die Anwenderin sollte die zuletzt vergessene Tablette so schnell wie möglich einnehmen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Zeit eingenommen, bis die rosa wirkstoffhaltigen

Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 weißen Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe müssen verworfen werden. Es muss sofort mit der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass bis zum Abschnittsende der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten aus der zweiten Blisterpackung eine Abbruchblutung eintritt, allerdings sind an den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden, Schmier- oder Durchbruchblutungen möglich.

2. Der Anwenderin kann auch geraten werden, die Einnahme der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abzubrechen. Sie sollte dann für maximal 4 Tage weiße Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe einnehmen, einschließlich der Tage, an denen die Tabletteneinnahme vergessen wurde, und danach mit der nächsten Blisterpackung beginnen.

Wenn die Anwenderin vergessen hat, Tabletten einzunehmen, und während der Placebo-Tabletten-Phase keine Entzugsblutung auftritt, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

#### Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden

Bei schweren gastrointestinalen Beschwerden (z. B. Erbrechen oder Diarrhö) kann die Resorption unvollständig sein und zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sollten ergriffen werden. Bei Erbrechen innerhalb von 3 – 4 Stunden nach Einnahme einer rosa wirkstoffhaltigen Tablette sollte so bald wie möglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die neue rosa wirkstoffhaltige Tablette sollte möglichst innerhalb von 24 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit eingenommen werden. Liegt die letzte Tabletteneinnahme länger als 24 Stunden zurück, gelten die Empfehlungen für vergessene Tabletten in Abschnitt 4.2 „*Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme*“. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, müssen die zusätzlich einzunehmenden rosa wirkstoffhaltigen Tabletten aus einer anderen Blisterpackung entnommen werden.

#### Verschieben oder Verzögern der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuzögern, sollte die Anwenderin die weißen Placebo-Tabletten aus der aktuellen Packung nicht einnehmen und stattdessen die Einnahme mit der nächsten Blisterpackung Drovelis fortsetzen. Die verlängerte Einnahme kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten der zweiten Packung fortgesetzt werden. Während der Verlängerung können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Die regelmäßige Einnahme von Drovelis wird dann nach der Placebo-Tabletten-Phase fortgesetzt.

Um die Blutung auf einen anderen Wochentag zu verschieben, als es die Anwenderin durch ihr aktuelles Einnahmeschema gewohnt ist, kann man ihr empfehlen, die bevorstehende Placebo-Tabletten-Phase um so viele Tage, wie sie möchte, zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto höher das Risiko, dass keine Entzugsblutung eintritt. Während der Einnahme der folgenden Packung können jedoch Durchbruch- und Schmierblutungen (wie bei einer Verzögerung der Entzugsblutung) auftreten.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patientinnen*

Drovelis ist nach der Menopause nicht indiziert.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Auf der Grundlage der zurzeit vorliegenden Daten ist Drovellis bei Frauen mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung von Drovellis wird bei Frauen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion nicht empfohlen. Eine Dosisanpassung von Drovellis ist bei Patientinnen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In Abschnitt 5.2 wird eine Studie zur Beurteilung der Auswirkungen von Lebererkrankungen auf die Pharmakokinetik von Estetrol vorgestellt. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass der Anstieg der Plasmaexposition von Estetrol bei Probanden mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion

(Child-Pugh-Klasse C) im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion von klinischer Relevanz sein könnte.

Auf der Grundlage der zurzeit vorliegenden Daten ist Drovelis bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3).

Auf der Grundlage der zurzeit vorliegenden Daten ist bei Patientinnen mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion keine Dosisanpassung von Drovelis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit von Drovelis wurde bei postmenarchalen Jugendlichen unter 18 Jahren nachgewiesen. Es wird davon ausgegangen, dass die kontrazeptive Wirksamkeit bei postmenarchalen Jugendlichen dieselbe ist wie bei Anwenderinnen ab 18 Jahren. Die derzeit verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Es gibt keine begründete Anwendung von Drovelis bei prämenarchalen Jugendlichen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Da für estetrolhaltige KHK noch keine epidemiologischen Daten vorliegen, werden die Gegenanzeigen für ethinylestradiolhaltige KHK auch für die Anwendung von Drovelis als anwendbar erachtet. KHK dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Bedingungen während der Anwendung von Drovelis zum ersten Mal auftritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operation mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
  - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
  - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
    - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
    - Schwere Hypertonie
    - Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Warnhinweise

Die Eignung von Drovelis sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Drovelis beendet werden sollte. Alle nachfolgend aufgeführten Daten basieren auf epidemiologischen Daten, die mit ethinylestradiolhaltigen KHK erhoben wurden. Drovelis enthält Estetrol. Da für KHK, die Estetrol enthalten, bisher keine epidemiologischen Daten vorliegen, werden diese Warnhinweise für die Anwendung von Drovelis als anwendbar erachtet.

Bei Verdacht auf oder Bestätigung einer VTE oder ATE muss die Anwendung des KHK abgebrochen werden. Falls eine Antikoagulationstherapie begonnen wird, sollte wegen der Teratogenität der Antikoagulationstherapie (Cumarine) auf eine adäquate alternative nicht-hormonelle Kontrazeption umgestellt werden.

##### Kreislaufkrankungen

###### **Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)**

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die niedrig dosiertes Ethinylestradiol (< 50 µg Ethinylestradiol) in Kombination mit Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Bisher ist nicht bekannt, wie das Risiko mit Drovelis im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit geringerem Risiko aussieht. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von KHK, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

Ungefähr 2 von 10 000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend größer sein (siehe unten).

Epidemiologische Studien an Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass jedes Jahr bei ungefähr 6 bis 12 von 10 000 Frauen eine VTE auftritt.

Es wird geschätzt,<sup>1</sup> dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10 000 Frauen, die ein KHK mit Ethinylestradiol und Drospirenon anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6<sup>2</sup> von 10 000 Frauen, die ein levonorgestrelhaltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

Bisher ist nicht bekannt, wie das Risiko für eine VTE mit KHK mit Estetrol und Drospirenon im Vergleich zum Risiko mit niedrig dosierten levonorgestrelhaltigen KHK aussieht.

---

<sup>1</sup> Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu levonorgestrelhaltigen KHK verwendet wurden.

<sup>2</sup> Mittelwert der Spannweite 5 – 7 pro 10 000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6.

Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1 – 2 % der Fälle tödlich.

Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

#### *Risikofaktoren für VTE*

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle 1).

Drovelis ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Tabelle 1: Risikofaktoren für VTE**

<b>Risikofaktor</b>	<b>Anmerkung</b>
Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu.  Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma  Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.  Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Drovelis nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHK getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit

Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
-------------------	---------------------------------

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6).

*Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)*

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

- Unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- Plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens
- Plötzlich auftretender Husten, möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse
- Stechender Brustschmerz
- Starke Benommenheit oder Schwindelgefühl
- Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Andere Anzeichen auf einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zum Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

**Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)**

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

*Risikofaktoren für ATE*

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle 2). Drovelis ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Tabelle 2: Risikofaktoren für ATE**

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu.  Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHK getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes

### *Symptome einer ATE*

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- Plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite
- Plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen
- Plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten
- Plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen
- Plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums
- In den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl
- Extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit
- Schnelle oder unregelmäßige Herzschläge

### Tumoren

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde bei Langzeit-Anwenderinnen (> 5 Jahre) von KHK, die Ethinylestradiol enthalten, über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Zervixkarzinoms berichtet, aber nach wie vor wird kontrovers diskutiert, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch das Sexualverhalten und anderen Faktoren, wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), beeinflusst wird.

Bei Anwendung hoch dosierter KHK (50 µg Ethinylestradiol) besteht ein verringertes Risiko für ein Endometriumkarzinom oder Ovarialkrebs. Ob dies auch für KHK zutrifft, die Estetrol enthalten, muss noch untersucht werden.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell ethinylestradiolhaltige KHK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KHK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KHK oder solchen, die früher KHK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die ein KHK verwendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KHK verwendet haben. Das beobachtete erhöhte Risiko kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen von KHK, den biologischen Wirkungen von KHK oder einer Kombination beider Faktoren liegen.

In seltenen Fällen wurde bei Anwenderinnen von ethinylestradiolhaltigen KHK über benigne und noch seltener über maligne Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchschmerzen, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen auftreten, die KHK einnehmen, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

### Hepatitis C

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der ALT bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige KHK verwendeten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln wie KHK beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und auch mit dem Regime Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir geboten. Siehe auch Abschnitt 4.5.

### Sonstige Erkrankungen

Die Gestagenkomponente in Drovelis, Drospirenon, ist ein Aldosteron-Antagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen ist kein Anstieg des Kaliumspiegels zu erwarten. In einer klinischen Studie mit Drospirenon kam es jedoch bei einigen Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung und gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln zu einem leichten, aber nicht signifikanten Anstieg der Serumkaliumspiegel während der Einnahme von 3 mg Drospirenon über 14 Tage. Daher wird empfohlen, das Serumkalium während des ersten Behandlungszyklus mit Drovelis bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einem Serumkalium vor der Behandlung im oberen Referenzbereich zu kontrollieren, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglichen positiven Familienanamnese können unter der Einnahme eines KHK ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis haben.

Obwohl bei vielen Frauen, die ein KHK verwenden, von einem geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wurde, ist ein klinisch relevanter Blutdruckanstieg selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Anwendung von KHK und klinisch manifester Hypertonie. Kommt es jedoch unter Anwendung von KHK zu einer anhaltenden, klinisch signifikanten Blutdruckerhöhung, sollte der Arzt vorsichtshalber das Absetzen des KHK in Erwägung ziehen und eine antihypertensive Behandlung einleiten. Gegebenenfalls kann die Einnahme des KHK wieder aufgenommen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Behandlung normalisiert haben.

Über ein Auftreten oder eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung von KHK berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der Anwendung von KHK nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: Cholestase-bedingter Ikterus und/oder Pruritus, Cholelithiasis, Bildung von Gallensteinen, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust.

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Einnahme des KHK erforderlich machen, bis die Parameter für die Leberfunktion wieder im Normbereich liegen. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen KHK abgesetzt werden.

Obwohl KHK einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise für eine Notwendigkeit zur Änderung des Therapieplanes bei Diabetikerinnen vor, welche niedrig dosierte KHK (mit < 50 µg Ethinylestradiol) anwenden. Dennoch sollten Diabetikerinnen, insbesondere in der ersten Zeit der KHK-Anwendung, sorgfältig überwacht werden.

Unter KHK-Anwendung wurde über eine Verschlechterung von Depressionen, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KHK Sonnenlicht oder UV-Strahlung zu meiden.

#### Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Drovelis muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Drovelis im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist. Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden. Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonelle Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen und/oder AIDS und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

### Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KHK kann beeinträchtigt sein z. B. bei vergessener Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinalen Beschwerden während der Einnahme der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

### Zykluskontrolle

Bei allen KHK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. drei Zyklen sinnvoll. Der Prozentsatz der Frauen, bei denen unter Drovelis unregelmäßigen Blutungen oder Schmierblutungen auftraten, lag bei 14 bis 20 %. Die meisten dieser Episoden waren lediglich Schmierblutungen.

Bei anhaltenden, unregelmäßigen Blutungen oder beim Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen sollten auch nichthormonelle Ursachen in Betracht gezogen und entsprechende diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Bei einem kleinen Prozentsatz von Frauen (6 – 8 %) kann es vorkommen, dass während der Placebo-Phase keine Entzugsblutung auftritt. Bleibt die Entzugsblutung aus und wurde Drovelis entsprechend den in Abschnitt 4.2 gegebenen Anweisungen angewendet, so ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde Drovelis jedoch nicht vorschriftsmäßig angewendet oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Anwendung von Drovelis eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

### Labortests

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des corticosteroidbindenden Globulins (CBG) und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen innerhalb des Normbereichs. Drospirenon verursacht einen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität und des Plasma-Aldosterons, induziert durch seine milde antimineralocorticoide Aktivität.

### Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Hinweis: Die Fachinformationen von Begleitmedikamenten sollten zu Rate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren.

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### Einfluss anderer Arzneimittel auf Drovelis

Es können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, was zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen führt, wodurch es zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen kommen kann.

- Handhabung

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Die maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb weniger Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion für ca. 4 Wochen anhalten.

- *Kurzzeitbehandlung*

Frauen, die mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KHK eine Barrieremethode oder eine andere Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der begleitenden Arzneimitteltherapie und für 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden. Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten der KHK-Packung hinausgeht, sollten die weißen Placebo-Tabletten verworfen werden und es sollte sofort mit der nächsten KHK-Packung begonnen werden.

- *Langzeitbehandlung*

Bei Frauen unter Langzeitbehandlung mit leberenzyminduzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben worden.

*Arzneimittel, die die Clearance von KHK erhöhen (Enzyminduktion), z. B.:*

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und HIV-Arzneimittel (z. B. Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz) und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramate und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

*Arzneimittel mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die Clearance von KHK:*

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KHK können viele Kombinationen von HIV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, einschließlich Kombinationen mit HCV-Inhibitoren, die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder verringern. Die Auswirkungen dieser Änderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von HIV-/HCV-Begleitmedikationen konsultiert werden, um mögliche Wechselwirkungen und entsprechende Empfehlungen zu identifizieren. Im Zweifelsfall sollten Frauen unter einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern zusätzlich eine Barrieremethode zur Kontrazeption anwenden.

*Arzneimittel, die die Clearance von KHK verringern (Enzyminhibitoren):*

Die klinische Relevanz möglicher Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren ist bislang nicht bekannt. Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Gestagenen oder von beiden erhöhen.

- *Mögliche Wechselwirkungen mit Drospirenon*

In einer Mehrfachdosisstudie mit einer Kombination aus Drospirenon (3 mg/Tag) und Ethinylestradiol (0,02 mg/Tag) erhöhte die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol über 10 Tage die Fläche unter der Kurve während eines 24-Stunden-Zeitraums ( $AUC_{(0-24\text{ h})}$ ) von Drospirenon (und Ethinylestradiol) um das 2,7-Fache (bzw. 1,4-Fache).

- *Mögliche Wechselwirkungen mit Estetrol*

Estetrol wird überwiegend durch das Enzym UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 glucuronidiert (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Mit Estetrol und dem starken UGT-Inhibitor Valproinsäure wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung beobachtet.

*Einfluss von Drovelis auf andere Arzneimittel*

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abfallen (z. B. Lamotrigin).

Basierend auf *in-vitro*-Inhibitionsstudien und *in-vivo*-Interaktionsstudien an weiblichen Probanden unter Verwendung von Omeprazol, Simvastatin und Midazolam als Markersubstrat ist eine Wechselwirkung von Drospirenon in einer Dosierung von 3 mg mit dem Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich.

Basierend auf *in-vitro*-Inhibitionsstudien ist eine Wechselwirkung des in Drovelis enthaltenen Estetrols mit dem Stoffwechsel anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich.

#### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit den HCV-Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen bei Frauen, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK anwenden, erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwendeten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und auch mit dem Regime mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.4) geboten.

Bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung zeigte die gleichzeitige Anwendung von Drospirenon und Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmern oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) keinen signifikanten Effekt auf das Serumkalium. Die gleichzeitige Anwendung von Drovelis mit Aldosteron-Antagonisten oder kaliumsparenden Diuretika wurde jedoch nicht untersucht. In diesem Fall sollte das Serumkalium während des ersten Behandlungszyklus gemessen werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Drovelis ist während einer Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Einnahme von Drovelis eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Drovelis bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf tierexperimentelle Studien können schädliche Wirkungen aufgrund der hormonellen Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Stillzeit

Mit der Muttermilch können geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder deren Metaboliten ausgeschieden werden und einen Einfluss auf das Kind haben.

Das Stillen kann durch KHK beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Daher sollte die Anwendung von KHK nicht empfohlen

werden, bis die stillende Mutter ihr Kind komplett abgestillt hat. Frauen, die stillen möchten, sollte ein alternativer Konzeptionsschutz vorgeschlagen werden.

### Fertilität

Drovelis wird zur oralen Schwangerschaftsverhütung angewendet. Informationen bezüglich Wiedereinsetzen der Fertilität, siehe Abschnitt 5.1.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Drovelis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten unter Drovelis berichteten Nebenwirkungen sind Metrorrhagie (4,3 %), Kopfschmerzen (3,2 %), Akne (3,2 %), vaginale Blutungen (2,7 %) und Dysmenorrhö (2,4 %).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die identifiziert wurden, sind unten aufgeführt (siehe Tabelle 3). Die Nebenwirkungen sind nach der MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet und unter Verwendung der folgenden Konvention in Häufigkeitsgruppen eingeteilt: häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) und selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabelle 3: Liste der Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektion Vaginalinfektion Harnwegsinfektion	Mastitis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Fibroadenom der Brustdrüse
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitstörung	Hyperkaliämie Flüssigkeitsretention
Psychiatrische Erkrankungen	Gemütererkrankungen und -störungen <sup>(1)</sup> Libidostörung	Depression <sup>(2)</sup> Angststörung <sup>(3)</sup> Schlaflosigkeit Emotionale Erkrankung <sup>(4)</sup> Stress	Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne Schwindelgefühl Parästhesie Somnolenz	Amnesie
Augenerkrankungen			Sehverschlechterung Sehen verschwommen Trockenes Auge

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung	Hypertonie Venenthrombose Thrombophlebitis Hypotonie Varizen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz Übelkeit	Bauch aufgetrieben Erbrechen Diarrhö	Gastroösophageale Refluxerkrankung Kolitis Gastrointestinale Motilitätsstörung Obstipation Dyspepsie Flatulenz Mundtrockenheit Lippe geschwollen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Akne	Alopezie Hyperhidrosis <sup>(5)</sup> Hauterkrankungen <sup>(6)</sup>	Dermatitis <sup>(7)</sup> Pigmentierungsstörung <sup>(8)</sup> Hirsutismus Seborrhö Pruritus Schwellung des Gesichts Urtikaria Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen	Muskelspasmen Gliederbeschwerden Gelenkschwellung Schmerzen in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Blasenspasmus Uringeruch anomal
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Extrauterin gravidität
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen Metrorrhagie Vaginale Blutungen Dysmenorrhö Menorrhagie	Anomale Abbruchblutung <sup>(9)</sup> Schwellung der Brust Vulvovaginalerkrankung <sup>(10)</sup> Vaginaler Ausfluss Prämenstruelles Syndrom Raumforderung in der Brust <sup>(11)</sup> Uterusspasmus Uterusblutung Menometrorrhagie Dyspareunie	Ovarialzyste Laktationsstörungen Erkrankung des Endometriums Dysfunktionelle Uterusblutung Beckenschmerz Erkrankung der Brustwarzen Brustverfärbung Blutung beim Koitus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung Ödem Brustkorbschmerz Gefühl anomal	Unwohlsein <sup>(12)</sup> Schmerzen Hyperthermie

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Untersuchungen	Gewichtsschwankung	Leberenzyme erhöht Lipide anomal	Blutdruck erhöht Nierenfunktionstest anomal Kalium im Blut erhöht Glucose im Blut erhöht Hämoglobin erniedrigt Ferritin im Serum erniedrigt Blut im Urin

- (1) einschließlich Affektlabilität, Ärger, euphorischer Stimmung, Reizbarkeit, geänderter Laune und Stimmungsschwankungen
- (2) einschließlich depressiver Verstimmung, Depressivsymptom, Weinerlichkeit und Depression
- (3) einschließlich Agitiertheit, Angst, generalisierter Angststörung und Panikattacken
- (4) einschließlich emotionaler Erkrankung, emotionalem Erschöpfungszustand und Weinen
- (5) einschließlich Nachtschweiß, Hyperhidrosis und kaltem Schweiß
- (6) einschließlich trockener Haut, Hautausschlag und Hautschwellungen
- (7) einschließlich Dermatitis und Ekzemen
- (8) einschließlich Chloasma und Hauthyperpigmentierung
- (9) einschließlich anomaler Abbruchblutung, Amenorrhö, menstrueller Erkrankung, unregelmäßiger Menstruation, Oligomenorrhö und Polymenorrhö
- (10) einschließlich vaginaler Geruchsbildung, vulvovaginaler Beschwerden, vulvovaginaler Trockenheit, Schmerzen im Vulvovaginalbereich, vulvovaginalem Pruritus und brennendem Gefühl im Vulvovaginalbereich
- (11) einschließlich Raumforderung in der Brust und fibrozystischer Erkrankung der Brustdrüse
- (12) einschließlich Unwohlsein und reduziertem Leistungsstatus

#### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden bei Frauen, die KHK anwenden, berichtet und werden in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ besprochen:

- Venöse thromboembolische Störungen
- Arterielle thromboembolische Störungen
- Hypertonie
- Lebertumoren
- Auftreten oder Verschlechterung von Zuständen, für die ein Zusammenhang mit der Verwendung von KHK nicht schlüssig ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Uterusmyom, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatische Gelbsucht
- Chloasma
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KHK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben.
- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Häufigkeit der Diagnose Brustkrebs ist bei KHK-Anwenderinnen sehr leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Erkrankungen gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Ein Zusammenhang mit der Anwendung von KHK ist nicht bekannt. Weitere Informationen finden Sie in den Abschnitten 4.3 und 4.4.

### *Wechselwirkungen*

Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) mit oralen Kontrazeptiva auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

### Kinder und Jugendliche

In einer Phase-3-Studie mit 105 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren wurde Drovelis über 6 Anwendungszyklen gut vertragen, und es traten keine Sicherheitsbedenken während der Studie auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der Gruppe der Jugendlichen waren Dysmenorrhö (1,9 %) und Übelkeit (1,9 %). Andere Nebenwirkungen wurden bei  $\leq 1$  % der Studienpopulation berichtet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen bisher keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Drovelis vor. Auf Basis der allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva könnten im Fall einer Überdosis der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten die Symptome Übelkeit, Erbrechen und Abbruchblutung auftreten. Abbruchblutungen können sogar bei Mädchen vor der Menarche auftreten, wenn sie das Arzneimittel versehentlich einnehmen. Es gibt keine Gegenmittel und die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA18

#### Wirkmechanismus

Drovelis enthält das Estrogen Estetrol und das Gestagen Drospirenon. Estetrol ist ein Estrogen, das nur während der Schwangerschaft von der Leber des menschlichen Fötus produziert wird.

Estetrol zeigt eine antigonadotrope Aktivität, die durch eine dosisabhängige Abnahme sowohl der Werte des follikelstimulierenden Hormons im Serum (FSH) als auch des luteinisierenden Hormons (LH) gekennzeichnet ist.

Das Gestagen Drospirenon besitzt gestagene, antigonadotrope, antiandrogene und leicht antimineralocorticoide Eigenschaften und hat keine estrogene, glucocorticoide oder antiglucocorticoide Aktivität. Diese Eigenschaften sind pharmakologisch dem natürlichen Hormon Progesteron ähnlich.

Die kontrazeptive Wirkung von Drovelis beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, von denen der wichtigste die Ovulationshemmung ist.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Weltweit wurden zwei klinische Studien durchgeführt, eine Zulassungsstudie in der EU/Russland und eine unterstützende Studie in den USA bei Frauen zwischen 16 und 50 Jahren über 13 Zyklen/1 Jahr.

Die folgenden Pearl-Indizes bei Frauen zwischen 18 und 35 Jahren wurden in der Zulassungsstudie in der EU/Russland auf der Grundlage von insgesamt 14 759 Zyklen ermittelt, bei denen Zyklen mit Backup-Verhütung und Zyklen ohne sexuelle Aktivität ausgeschlossen wurden:

Methodenversagen: 0,26 (oberer Grenzwert 95%-Konfidenzintervall: 0,77)

Methodenversagen und Anwendungsfehler: 0,44 (oberer Grenzwert 95%-Konfidenzintervall: 1,03).

Die Studie in den USA fand höhere Pearl-Indizes als in der Studie in der EU/Russland. Es ist bekannt, dass die Pearl-Indizes von Studien, die in den USA durchgeführt wurden, höher sind als in Studien in der EU, die Ursache dieser Diskrepanz ist jedoch unbekannt.

In einer randomisierten unverblindeten Studie kam es bei 97 % der Frauen in der Drovelis-Gruppe bis zum Ende des Zyklus nach Behandlungsende wieder zu einer Ovulation.

Die Histologie des Endometriums wurde in einer Untergruppe von Frauen (n = 108) in einer klinischen Studie nach bis zu 13 Behandlungszyklen untersucht. Es gab keine abnormalen Befunde.

### Kinder und Jugendliche

Eine multizentrische, offene, einarmige Phase-3-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Compliance und Pharmakokinetik (PK) von Drovelis bei postmenarchalen Jugendlichen wurde in Europa an 105 Patientinnen im Alter von 12 bis 17 Jahren über 6 Zyklen durchgeführt. Die Daten zu planmäßigen und unplanmäßigen Blutungen bei Jugendlichen zeigten eine gute Zykluskontrolle und ein akzeptables Muster und entsprachen denjenigen aus Phase-3-Studien bei erwachsenen Frauen. Die Behandlung von Jugendlichen mit Drovelis führte zu verringerten Symptomen der Dysmenorrhö, was durch einen > 30 % verringerten Wert auf der visuellen Analogskala und einen geringeren Einsatz von Notfallmedikamenten nach 3 Anwendungszyklen angezeigt wurde und bis zum Ende der Studie anhielt. Die verfügbaren pharmakokinetischen Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Estetrol

#### Resorption

Estetrol wird nach der Einnahme rasch resorbiert. Durchschnittliche maximale Drovelis-Plasmakonzentrationen von 18 ng/ml werden 0,5 bis 2 Stunden nach Einmalgabe erreicht. Die Gesamtexposition gegenüber Estetrol ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme ähnlich. Die  $C_{max}$  von Estetrol ist nach Nahrungsaufnahme um ca. 50 % reduziert.

#### Verteilung

Estetrol bindet nicht an SHBG. Estetrol zeigte eine mäßige Bindung an menschliche Plasmaproteine (45,5 % bis 50,4 %) und menschliches Serumalbumin (58,6 %) und eine geringe Bindung an menschliches Alpha-Glykoprotein (11,2 %). Estetrol verteilt sich gleichmäßig auf die roten Blutkörperchen und das Plasma.

*In-vitro*-Studien wiesen darauf hin, dass Estetrol ein Substrat der Transporter P-gp und BCRP ist. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die die Aktivität von P-gp und BCRP beeinflussen, ist es jedoch unwahrscheinlich, dass es zu einer klinisch relevanten Wechselwirkung mit Estetrol kommt.

#### Biotransformation

Nach oraler Verabreichung unterliegt Estetrol einem umfangreichen Phase-2-Metabolismus zur Bildung von Glucuronid- und Sulfatkonjugaten. Die beiden Hauptmetaboliten Estetrol-3-Glucuronid und Estetrol-16-Glucuronid haben eine vernachlässigbare estrogenische Aktivität. UGT2B7 ist die dominante UGT-Isoform, die an der Biotransformation von Estetrol zu einem direkten Glucuronid

beteiligt ist. Estetrol unterliegt der Sulfatierung, hauptsächlich durch die spezifische Estrogen-Sulfotransferase (SULT1E1).

#### Elimination

Die terminale Eliminations-Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Estetrol wurde unter Steady-State-Bedingungen mit etwa 24 Stunden angegeben.

Nach einmaliger Verabreichung einer oralen Lösung von 15 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-Estetrol wurden etwa 69 % der gesamten wiedergefundenen Radioaktivität im Urin und 21,9 % in den Fäzes nachgewiesen.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Wenn Drovelis in 1- bis 5-facher Dosis verabreicht wird, zeigen die Estetrol-Plasmaspiegel keine relevante Abweichung von der Dosisproportionalität, sowohl nach einmaliger Verabreichung als auch unter Steady-State-Bedingungen.

#### Steady-State-Bedingungen

Der Steady-State wird nach 5 Tagen erreicht. Die  $C_{\max}$  von Estetrol liegt bei etwa 17,9 ng/ml und wird 0,5 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die durchschnittlichen Serumkonzentrationen betragen 2,46 ng/ml. Die Akkumulation ist sehr begrenzt, wobei die tägliche Fläche unter der Kurve (AUC) im Steady-State 60 % größer ist als nach einer Einzeldosis.

#### Drospirenon

##### Resorption

Drospirenon wird rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach der Einnahme von Drovelis wird die  $C_{\max}$  von ca. 48,7 ng/ml etwa 1 bis 3 Stunden nach mehrfacher Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 und 85 %. Die Gesamtexposition gegenüber Drospirenon ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme rund um die Tabletteneinnahme von Drovelis ähnlich.

##### Verteilung

Drospirenon wird an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an SHBG oder CBG. Nur 3 – 5 % der gesamten Serumkonzentration des Wirkstoffs liegen als freies Steroid vor. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

##### Biotransformation

Drospirenon wird nach oraler Verabreichung extensiv metabolisiert. Die wichtigsten Metaboliten im Plasma sind die saure Form von Drospirenon, die durch Öffnung des Lactonrings entsteht, und das 4,5-Dihydro-Drospirenon-3-Sulfat, das durch Reduktion und anschließende Sulfatierung gebildet wird. Drospirenon unterliegt auch dem oxidativen Metabolismus, der durch CYP3A4 katalysiert wird.

##### Elimination

Nach oraler Verabreichung von Drovelis nehmen die Serumspiegel von Drospirenon ab, wobei eine terminale Eliminations-Halbwertszeit von etwa 34 Stunden beobachtet wird. Die metabolische Clearance-Rate von Drospirenon im Serum beträgt  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenon wird nur in Spuren in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden mit den Fäzes und dem Urin in einem Ausscheidungsverhältnis von etwa 1,2 bis 1,4 ausgeschieden. Die  $t_{1/2}$  der Metabolitenausscheidung mit dem Urin und den Fäzes beträgt etwa 40 Stunden.

##### Linearität/Nicht-Linearität

Die Drospirenon-Plasmaspiegel zeigen über den Dosisbereich von 3 – 15 mg keine relevante Abweichung von der Dosisproportionalität, sowohl nach einmaliger Verabreichung als auch unter Steady-State-Bedingungen.

##### Steady-State-Bedingungen

Der Steady-State wird nach 10 Tagen erreicht. Die  $C_{\max}$  von Drospirenon von etwa 48,7 ng/ml wird nach etwa 1 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die mittlere Konzentration im Steady-State über einen 24-stündigen Dosierungszeitraum beträgt ca. 22 ng/ml. Die Akkumulation ist sehr begrenzt, wobei die tägliche AUC im Steady-State um 80 % größer ist als nach einer Einzeldosis.

## Besondere Patientengruppen

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

#### Estetrol

Eine Studie zur Bewertung der Auswirkungen von Nierenerkrankungen auf die Pharmakokinetik von Estetrol wurde mit einer oralen Einzeldosis von 20 mg Estetrol-Monohydrat durchgeführt, die weiblichen Probanden mit normaler Nierenfunktion, leicht eingeschränkter Nierenfunktion (absolute glomerulären Filtrationsrate (GFR)  $\geq 60$  bis  $< 90$  ml/min), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $\geq 30$  bis  $< 60$  ml/min) und stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 30$  ml/min) verabreicht wurde.

$C_{\max}$  und  $AUC_{\text{inf}}$  für Estetrol waren bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion etwa 1,1-fach bzw. 1,7-fach im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion erhöht; bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion etwa 1,8-fach bzw. 2,3-fach im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion erhöht und bei stark eingeschränkter Nierenfunktion etwa 1,5-fach bzw. 2,3-fach im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion erhöht.

Die renale Clearance (CL<sub>r</sub>) war in der Gruppe mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion um 20 %, in der Gruppe mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion um 40 % und in der Gruppe mit stark eingeschränkter Nierenfunktion um 71 % im Vergleich zur Gruppe mit normaler Nierenfunktion verringert.

Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass der Anstieg der Estetrol-Plasmaexposition bei Probanden mit mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion von klinischer Relevanz sein könnte (siehe Abschnitt 4.2).

#### Drospirenon

In einer Studie, die mit Drospirenon 3 mg allein, oral über 14 Tage verabreicht, durchgeführt wurde, waren die Serumspiegel von Drospirenon im Steady-State bei Frauen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CL<sub>cr</sub>] = 50 – 80 ml/min) vergleichbar mit denen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Serum-Drospirenon-Spiegel waren bei Frauen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CL<sub>cr</sub> = 30 – 50 ml/min) im Durchschnitt 37 % höher als bei Frauen mit normaler Nierenfunktion.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

#### Estetrol

Es wurde eine Studie mit einer oralen Einzeldosis von 20 mg Estetrol-Monohydrat bei weiblichen Probanden mit normaler Leberfunktion, leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A), mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Verhältnisse von  $C_{\max}$  und  $AUC_{\text{inf}}$  für Estetrol bei Probanden mit leichter Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um das ~ 1,7-Fache bzw. um das ~ 1,1-Fache, bei Probanden mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um das ~ 1,9-Fache bzw. um das ~ 1-Fache und bei Probanden mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um das ~ 5,4-Fache bzw. um das ~ 1,9-Fache erhöht waren.

#### Drospirenon

In einer Studie mit einer Einzeldosis war die orale Clearance von Drospirenon (CL/F) bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um etwa 50 % verringert.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Talspiegel ( $C_{\text{trough}}$ ) im Steady-State bleiben über die Zyklen hinweg stabil und sind bei Erwachsenen und Jugendlichen ähnlich.

## Andere besondere Patientengruppen

### *Ethnische Gruppen*

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Estetrol oder Drospirenon zwischen japanischen und kaukasischen Frauen nach Verabreichung einer Einzeldosis von Drovelis beobachtet.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Estetrol, Drospirenon oder deren Kombination zeigten die zu erwartenden estrogenen und gestagenen Effekte.

Bei Expositionen, die höher waren als diejenigen bei Anwenderinnen von Drovelis (ca. das 27-Fache für Estetrol und ca. das 3,5-Fache für Drospirenon) wurden ventrikuläre histologische Veränderungen ohne klinische Effekte bei Affen nach wiederholter Gabe der Kombination beobachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen, die mit Estetrol durchgeführt wurden, haben bei klinisch relevanten Expositionen bei den Tieren embryotoxische und fetotoxische Effekte gezeigt; die Effekte hängen wahrscheinlich vom uterotonischen Effekt in der späten Gestation ab.

Mit der Kombination wurden keine Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial durchgeführt. Estetrol und Drospirenon gelten nicht als genotoxisch. Es ist jedoch bekannt, dass Sexualsteroiden aufgrund ihrer hormonellen Wirkung das Wachstum von bestimmten hormonabhängigen Geweben und Tumoren fördern können.

Studien mit Drospirenon zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Drospirenon ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen kann (siehe Abschnitt 6.6). Studien mit Estetrol zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt, einschließlich des erweiterten Ein-Generationen-Reproduktionstests mit dem japanischen Medaka-Fisch, ergaben, dass die vorhergesagte Umweltexposition gegenüber Estetrol keine Auswirkungen auf das aquatische Ökosystem hat.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Rosa wirkstoffhaltige Filmtabletten

##### *Tablettenkern*

Lactose-Monohydrat  
Carboxymethylstärke-Natrium  
Maisstärke  
Povidon K30  
Magnesiumstearat (E 470b)

##### *Filmüberzug*

Hypromellose (E 464)  
Hydroxypropylcellulose (E 463)  
Talkum (E 553b)  
Baumwollsamensöl, hydriert  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

#### Weißer Placebo-Filmtabletten

##### *Tablettenkern*

Lactose-Monohydrat

Maisstärke  
Magnesiumstearat (E 470b)

*Filmüberzug*  
Hypromellose (E 464)  
Hydroxypropylcellulose (E 463)  
Talkum (E 553b)  
Baumwollsamensamenöl, hydriert  
Titandioxid (E 171)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Transparente PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 28 Filmtabletten (24 rosa wirkstoffhaltige Tabletten und 4 weiße Placebo-Tabletten) in einem Karton mit Etui-Aufbewahrungsbeutel und 1, 3, 6 oder 13 selbstklebenden Wochentagsaufkleber(n).

Packungsgrößen: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) und 364 (13 × 28) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Arzneimittel, die Drospirenon enthalten, können ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19–21.  
1103 Budapest  
Ungarn

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Mai 2021

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleebriuggenkamp 15  
48159 Münster  
Deutschland

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19–21.  
1103 Budapest  
Ungarn

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports [PSURs])**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von Drovelis in den jeweiligen Mitgliedsstaaten wird sich der MAH mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich der Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten sowie andere Aspekte des Programms abstimmen.

Das Schulungsmaterial dient als Orientierung für den Umgang mit dem Risiko von thromboembolischen Ereignissen.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Drovelis vermarktet wird, alle Angehörige der Gesundheitsberufe sowie die Patientinnen/Pflegenden, bei denen davon ausgegangen werden kann, dass sie das Produkt verschreiben, damit handeln oder es anwenden, Zugang zu folgenden Materialien haben:

- Checkliste für verschreibende Ärzte
- Patientenkarte.

Die Checkliste für verschreibende Ärzte ist als Grundlage für die Besprechung zwischen dem verschreibenden Arzt und der Frau gedacht, um deren Eignung für die Anwendung von Drovelis einzuschätzen, insbesondere im Hinblick auf das Vorliegen jeglicher Kontraindikationen oder Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse.

Die Checkliste für verschreibende Ärzte muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Punkte, die in der Besprechung behandelt werden sollten (Risiko von Thromboembolien durch KHK, Auswirkung intrinsischer Risikofaktoren, Aufmerksamkeit für Anzeichen und Symptome einer Thrombose)
- Checkliste der Gegenanzeigen
- Checkliste der Risikofaktoren
- Erinnerung, die Frauen über Situationen zu informieren, in denen das Risiko einer Thromboembolie erhöht ist und Hinweis, dass die Frauen Ärzte darüber informieren, dass sie ein KHK nehmen.

Die Patientenkarte, deren Text in Annex III enthalten ist, wird als Teil der Verpackung des Produkts mit abgegeben. Die Patientenkarte soll Frauen Informationen über das Thromboembolie-Risiko im Zusammenhang mit kombinierten oralen Kontrazeptiva, über die bekannten Risikofaktoren sowie über Anzeichen und Symptome venöser und arterieller Thromboembolien liefern und die Bedeutung der Früherkennung eines thromboembolischen Ereignisses hervorheben.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Drovelis 3 mg/14,2 mg Filmtabletten  
Drospirenon/Estetrol

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede rosa wirkstoffhaltige Tablette enthält 3 mg Drospirenon und Estetrol-Monohydrat entsprechend 14,2 mg Estetrol.  
Die weißen (wirkstofffreien) Placebo-Tabletten enthalten keine Wirkstoffe.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält außerdem Lactose-Monohydrat. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

##### Filmtabletten

28 (1 x 28) Filmtabletten  
84 (3 x 28) Filmtabletten  
168 (6 x 28) Filmtabletten  
364 (13 x 28) Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Drovelis

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Drovelis 3 mg/14,2 mg Tabletten  
Drospirenon/Estetrol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Gedeon Richter Plc.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Start  
1 → 2 → 3 → 4 → 5 → ... → 28

## MINDESTANGABEN AUF DEM AUFKLEBER

### AUFKLEBER

Wählen Sie den Tagesaufkleber für den ersten Tag Ihrer Pilleneinnahme und kleben Sie ihn in den Rahmen auf der Vorderseite der Blisterpackung auf das Symbol „⇒“.

So entspricht jeder Tag einer Tablettenreihe.

Wenn Sie eine Tablette vergessen haben, lesen Sie in der Packungsbeilage nach.

Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo
Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo	Di
Do	Fr	Sa	So	Mo	Di	Mi
Fr	Sa	So	Mo	Di	Mi	Do
Sa	So	Mo	Di	Mi	Do	Fr
So	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa

## MINDESTANGABEN AUF DER PATIENTENKARTE

### Patientenkarte zur sicheren Anwendung

#### Wichtige Informationen über kombinierte hormonale Kontrazeptiva („Pillen“ und andere Verhütungsmittel mit Östrogenen und Gestagenen) und das Risiko für Blutgerinnsel

Alle kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, wie auch das Ihnen verschriebene Präparat, erhöhen das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels. Das Gesamtrisiko für das Auftreten eines Blutgerinnsels unter Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums ist gering, allerdings können Blutgerinnsel schwerwiegend und in sehr seltenen Fällen sogar tödlich sein. Es ist besonders wichtig, dass Sie erkennen, wann Sie ein höheres Risiko für ein Blutgerinnsel haben und auf welche Anzeichen und Symptome Sie achten sollten, und welche Maßnahmen Sie dann ergreifen müssen.

#### Wann ist das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels am größten?

- im ersten Jahr der Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (auch dann, wenn Sie nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen die Anwendung wieder aufnehmen)
- wenn Sie stark übergewichtig sind
- wenn Sie älter als 35 Jahre sind
- wenn Sie rauchen
- wenn bei einem Ihrer nächsten Angehörigen in relativ jungen Jahren (d. h. jünger als ca. 50 Jahre) ein Blutgerinnsel aufgetreten ist (Gefäßverschlüsse im Bein (Thrombose), in der Lunge (Lungenembolie) oder anderen Organen, Schlaganfall oder Herzinfarkt)
- wenn Sie vor wenigen Wochen entbunden haben

Wenn Sie rauchen und älter als 35 Jahre sind, wird Ihnen dringend geraten, mit dem Rauchen aufzuhören oder ein nicht-hormonales Verhütungsmittel anzuwenden.

#### Suchen Sie umgehend ärztliche Hilfe auf, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen oder Symptome bemerken:

- starke Schmerzen oder Schwellungen eines Beins, die begleitet sein können von Druckschmerz, Erwärmung oder Änderung der Hautfarbe des Beins, z. B. aufkommende Blässe, Rot- oder Blaufärbung. Sie könnten an einer **tiefen Beinvenenthrombose** leiden.
- plötzliche unerklärliche Atemlosigkeit/Atemnot oder schnelle Atmung; starke Schmerzen in der Brust, welche bei tiefem Einatmen zunehmen können; plötzlicher Husten ohne offensichtliche Ursache, bei dem Blut ausgehustet werden kann. Sie könnten an einer schweren Komplikation einer tiefen Beinvenenthrombose leiden, die **Lungenembolie** heißt. Diese entsteht, wenn das Blutgerinnsel vom Bein in die Lunge wandert.
- Brustschmerz (meist plötzlich auftretend), aber manchmal auch nur Unwohlsein, Druck, Schweregefühl, vom Oberkörper in den Rücken, Kiefer, Hals und Arm ausstrahlende Beschwerden, zusammen mit einem Völlegefühl, Verdauungsstörungen oder Erstickengefühl, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl. Sie könnten an einem **Herzanfall** leiden.
- Schwäche oder Taubheitsgefühl des Gesichtes, Arms oder Beins, die auf einer Körperseite besonders ausgeprägt ist; Sprach- oder Verständnisschwierigkeiten; plötzliche Verwirrtheit; plötzliche Sehstörungen oder Sehverlust; schwerere oder länger anhaltende Kopfschmerzen/Migräne. Sie könnten einen **Schlaganfall** haben.

#### Achten Sie aufmerksam auf die Symptome eines Blutgerinnsels, und fragen Sie Ihren Arzt nach Vorbeugungsmaßnahmen zur Verhinderung von Blutgerinnseln, besonders wenn Sie:

- gerade operiert wurden
- über einen längeren Zeitraum bettlägerig gewesen sind (z. B. aufgrund einer Verletzung oder Krankheit, oder weil ein Bein eingegipst ist)
- auf einer längeren Reise gewesen sind (z. B. Flüge über 4 Stunden)

**Denken Sie daran, Ihren Arzt einschließlich den behandelnden Chirurgen oder Krankenschwester darüber zu informieren, dass Sie ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum anwenden, wenn Sie:**

- operiert werden müssen oder eine Operation hatten, falls Sie längere Zeit bettlägerig sind oder eine längere Reise (speziell mit längeren Flugzeiten) planen.
- von Angehörigen der Gesundheitsberufe gefragt werden, ob Sie irgendein Arzneimittel nehmen.

Nähere Einzelheiten finden Sie in der Gebrauchsinformation oder unter [NCA-Webadresse].

Wenn Sie in Zusammenhang mit der Anwendung Ihres kombinierten hormonalen Kontrazeptivums vermuten, eine Nebenwirkung zu erleiden, können Sie dieses Ihrem Arzt oder Apotheker mitteilen oder gemäß Ihren nationalen Meldevorschriften melden.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Drovelis 3 mg/14,2 mg Filmtabletten

Drospirenon/Estetrol

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

#### **Wichtige Informationen über kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK):**

- Bei korrekter Anwendung zählen sie zu den zuverlässigsten reversiblen Verhütungsmethoden.
- Sie bewirken eine leichte Zunahme des Risikos für ein Blutgerinnsel in den Venen und Arterien, insbesondere im ersten Jahr der Anwendung oder bei Wiederaufnahme der Anwendung eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen.
- Achten Sie bitte aufmerksam auf Symptome eines Blutgerinnsels und wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie vermuten, diese zu haben (siehe Abschnitt 2. „Blutgerinnsel“).

#### **Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Drovelis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Drovelis beachten?
3. Wie ist Drovelis einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Drovelis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Drovelis und wofür wird es angewendet?**

Drovelis ist eine Pille, die zur Schwangerschaftsverhütung angewendet wird.

- Die 24 rosa Filmtabletten sind wirkstoffhaltige Tabletten, die eine kleine Menge von zwei verschiedenen weiblichen Hormonen enthalten, Estetrol und Drospirenon.
- Die 4 weißen Filmtabletten sind wirkstofffreie Tabletten, die keine Hormone enthalten und Placebo-Tabletten genannt werden.
- Pillen, die, wie Drovelis, zwei verschiedene Hormone enthalten, werden „Kombinationspillen“ oder „kombinierte“ Pillen genannt. Sie wirken zusammen, um die Ovulation (Freisetzung einer Eizelle aus dem Eierstock) zu verhindern und die Chance zu verringern, dass eine freigesetzte Eizelle befruchtet wird und Sie schwanger werden.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Drovelis beachten?**

<b>Allgemeine Hinweise</b>
----------------------------

Bitte lesen Sie die Informationen zu Blutgerinnseln in Abschnitt 2., bevor Sie mit der Anwendung von Drovelis beginnen. Es ist besonders wichtig, die Informationen zu den Symptomen eines Blutgerinnsels zu lesen – siehe Abschnitt 2. „Blutgerinnsel“.

Bevor Sie mit der Einnahme von Drovelis beginnen können, wird Ihnen Ihr Arzt einige Fragen zu Ihrer eigenen Krankengeschichte und zu jener naher Verwandter stellen. Außerdem wird der Arzt Ihren Blutdruck messen und je nach Ihrer persönlichen Situation einige weitere Tests durchführen.

In dieser Packungsbeilage werden verschiedene Situationen beschrieben, in denen Sie die Pilleneinnahme abbrechen sollten oder in denen die Pille weniger wirksam sein kann. In diesen Situationen sollten Sie keinen Geschlechtsverkehr haben oder zusätzlich nichthormonelle Verhütungsmethoden wie z. B. ein Kondom oder eine andere Barrieremethode anwenden. Verwenden Sie keine Kalender- oder Temperaturmethoden. Diese Methoden können unzuverlässig sein, da die Pille die monatlichen Temperaturschwankungen und Veränderungen der Gebärmutterhalsschleimhaut beeinflusst.

**Drovelis schützt wie andere hormonelle Kontrazeptiva nicht vor Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV; erworbenes Immunschwächesyndrom, AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten.**

### **Drovelis darf nicht eingenommen werden**

Drovelis darf nicht eingenommen werden, wenn einer der nachstehend aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn einer der nachstehend aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft, müssen Sie dies Ihrem Arzt mitteilen. Ihr Arzt wird dann mit Ihnen besprechen, welche andere Form der Empfängnisverhütung für Sie besser geeignet ist.

- wenn Sie ein Blutgerinnsel in einem Blutgefäß der Beine (tiefe Beinvenenthrombose, TVT), der Lunge (Lungenembolie, LE) oder eines anderen Organs haben (oder in der Vergangenheit hatten)
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Störung der Blutgerinnung leiden – beispielsweise Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Antithrombin-III-Mangel, Faktor-V-Leiden oder Antiphospholipid-Antikörper
- wenn Sie operiert werden müssen oder längere Zeit bettlägerig sind (siehe Abschnitt „Blutgerinnsel“)
- wenn Sie jemals einen Herzanfall oder Schlaganfall hatten
- wenn Sie eine Angina pectoris (eine Erkrankung, die starke Brustschmerzen verursacht und ein erstes Anzeichen auf einen Herzinfarkt sein kann) oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA – vorübergehende Symptome eines Schlaganfalls) haben (oder früher einmal hatten)
- wenn Sie an einer der folgenden Krankheiten leiden, die das Risiko für ein Blutgerinnsel in einer Arterie erhöhen können:
  - schwerer Diabetes mit Schädigung der Blutgefäße
  - sehr hoher Blutdruck
  - sehr hoher Blutfettspiegel (Cholesterin oder Triglyzeride)
  - eine Krankheit, die als Hyperhomocysteinämie bekannt ist
- wenn Sie an einer bestimmten Form von Migräne (sog. „Migräne mit Aura“) leiden oder in der Vergangenheit gelitten haben
- wenn Sie einen (gutartigen oder bösartigen) Tumor der Leber haben (oder hatten)
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben (oder hatten) und die Leberfunktion sich noch nicht wieder normalisiert hat
- wenn Ihre Nieren nicht richtig arbeiten (Niereninsuffizienz)
- wenn Sie Brustkrebs oder einen Krebs in den Geschlechtsorganen haben (oder hatten) oder wenn der Verdacht darauf besteht
- wenn bei Ihnen nicht abgeklärte Blutungen aus der Scheide auftreten
- wenn Sie allergisch gegen Estetrol oder Drospirenon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind

Sollte eine der angeführten Gegebenheiten erstmals während der Einnahme von Drovelis auftreten, brechen Sie die Anwendung sofort ab und wenden Sie sich an Ihren Arzt. Bis zur Abklärung sollten Sie eine nichthormonelle Verhütungsmethode anwenden. Siehe auch „Allgemeine Hinweise“ im vorhergehenden Abschnitt 2.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Drovelis einnehmen.

Wann sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden?

Suchen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe auf

- wenn Sie mögliche Anzeichen eines Blutgerinnsels bemerken, die bedeuten könnten, dass Sie ein Blutgerinnsel im Bein (d. h. tiefe Beinvenenthrombose), ein Blutgerinnsel in der Lunge (d. h. Lungenembolie), einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall haben (siehe den Abschnitt „Blutgerinnsel“ unten).

Für eine Beschreibung der Symptome dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen siehe den Abschnitt „So erkennen Sie ein Blutgerinnsel“.

### **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft.**

Wenn die Krankheit ausbricht oder sich während der Anwendung von Drovelis verschlimmert, sollten Sie ebenfalls Ihren Arzt informieren.

- wenn in der nahen Verwandtschaft jemand Brustkrebs hat oder hatte
- wenn Sie an hereditärem oder erworbenem Angioödem leiden. Mittel, die Estrogene enthalten, können Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern. Suchen Sie sofort Ihren Arzt auf, wenn Sie Symptome eines Angioödems bemerken, wie Schwellungen des Gesichts, der Zunge und/oder des Rachens und/oder Schwierigkeiten beim Schlucken oder Quaddeln, verbunden mit Schwierigkeiten beim Atmen.
- wenn Sie eine Lebererkrankung oder Gallenblasenerkrankung haben
- wenn Sie eine Nierenerkrankung haben
- wenn Sie Diabetes haben
- wenn Sie eine Depression haben
- wenn Sie an Epilepsie leiden (siehe Abschnitt 2. „Anwendung von Drovelis zusammen mit anderen Arzneimitteln“)
- wenn Sie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa (chronisch-entzündliche Darmerkrankung) haben
- wenn Sie systemischen Lupus erythematoses (SLE – eine Krankheit, die Ihr natürliches Immunabwehrsystem beeinträchtigt) haben
- wenn Sie ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS – eine Störung der Blutgerinnung, die zu Nierenversagen führt) haben
- wenn Sie Sichelzellanämie (eine erbliche Erkrankung der roten Blutkörperchen) haben
- wenn Sie erhöhte Blutfettspiegel (Hypertriglyzeridämie) haben oder diese Erkrankung in Ihrer Familie vorgekommen ist. Hypertriglyzeridämie wurde mit einem erhöhten Risiko für eine Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse) verbunden.
- wenn Sie operiert werden müssen oder längere Zeit bettlägerig sind (siehe Abschnitt 2. „Blutgerinnsel“)
- wenn Sie vor Kurzem entbunden haben, ist Ihr Risiko für Blutgerinnsel erhöht. Fragen Sie Ihren Arzt, wie bald nach der Entbindung Sie mit der Einnahme von Drovelis beginnen können.
- wenn Sie in den Venen unter der Haut eine Entzündung haben (oberflächliche Thrombophlebitis)
- wenn Sie Krampfadern (Varizen) haben
- wenn Sie Chloasma (eine Hautverfärbung, insbesondere im Gesicht und am Hals, sogenannte „Schwangerschaftsflecken“) haben oder hatten. In diesem Fall sollten Sie direktes Sonnenlicht oder UV-Strahlung meiden.
- wenn Sie eine Erkrankung haben, die erstmals während einer Schwangerschaft oder bei einer früheren Anwendung von Sexualhormonen aufgetreten ist (z. B. Hörverlust, eine Blutkrankheit, die Porphyrie genannt wird, Hautausschlag mit Bläschenbildung während der Schwangerschaft)

[Herpes gestationis], eine Nervenkrankheit mit plötzlich auftretenden Körperbewegungen  
[Sydenham Chorea])

## BLUTGERINNSEL

Bei der Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums wie Drovelis ist Ihr Risiko für die Ausbildung eines Blutgerinnsels höher, als wenn Sie keines anwenden. In seltenen Fällen kann ein Blutgerinnsel Blutgefäße verstopfen und schwerwiegende Probleme verursachen.

Blutgerinnsel können auftreten

- in Venen (sog. „Venenthrombose“, „venöse Thromboembolie“ oder VTE)
- in den Arterien (sog. „Arterienthrombose“, „arterielle Thromboembolie“ oder ATE)

Die Ausheilung eines Blutgerinnsels ist nicht immer vollständig. Selten kann es zu schwerwiegenden anhaltenden Beschwerden kommen, und sehr selten verlaufen Blutgerinnsel tödlich.

**Es ist wichtig, nicht zu vergessen, dass das Gesamtrisiko eines gesundheitsschädlichen Blutgerinnsels aufgrund von Drovelis gering ist.**

## SO ERKENNEN SIE EIN BLUTGERINNSEL

Suchen Sie dringend ärztliche Hilfe auf, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen oder Symptome bemerken.

Tritt bei Ihnen eines dieser Anzeichen auf?	Woran könnten Sie leiden?
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwellung eines Beins oder längs einer Vene im Bein oder Fuß, vor allem, wenn gleichzeitig Folgendes auftritt:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird</li> <li>- Erwärmung des betroffenen Beins</li> <li>- Änderung der Hautfarbe des Beins, z. B. aufkommende Blässe, Rot- oder Blaufärbung</li> </ul> </li> </ul>	Tiefe Beinvenenthrombose
<ul style="list-style-type: none"> <li>- plötzliche unerklärliche Atemlosigkeit oder schnelle Atmung</li> <li>- plötzlicher Husten ohne offensichtliche Ursache, bei dem Blut ausgehustet werden kann</li> <li>- stechender Brustschmerz, der bei tiefem Einatmen zunimmt</li> <li>- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl</li> <li>- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag</li> <li>- starke Magenschmerzen</li> </ul> <p>Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit einem Arzt, da einige dieser Symptome wie Husten oder Kurzatmigkeit mit einer leichteren Erkrankung wie z. B. einer Entzündung der Atemwege (z. B. einem grippalen Infekt) verwechselt werden können.</p>	Lungenembolie
<p>Symptome, die meistens in einem Auge auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sofortiger Verlust des Sehvermögens oder</li> <li>- schmerzloses verschwommenes Sehen, welches zu einem Verlust des Sehvermögens fortschreiten kann</li> </ul>	Thrombose einer Netzhautvene (Blutgerinnsel in einer Vene im Auge)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brustschmerz, Unwohlsein, Druck, Schweregefühl</li> <li>- Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Brustbeins</li> <li>- Völlegefühl, Verdauungsstörungen oder Erstickungsgefühl</li> </ul>	Herzinfarkt

<ul style="list-style-type: none"> <li>- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm und Magen ausstrahlende Beschwerden im Oberkörper</li> <li>- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl</li> <li>- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit</li> <li>- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- plötzliche Schwäche oder Taubheitsgefühl des Gesichts, Arms oder Beins, die auf einer Körperseite besonders ausgeprägt ist</li> <li>- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten</li> <li>- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen</li> <li>- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen</li> <li>- plötzliche schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache</li> <li>- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall</li> </ul> <p>In manchen Fällen können die Symptome eines Schlaganfalls kurzfristig sein und mit einer nahezu sofortigen und vollständigen Erholung einhergehen. Sie sollten sich aber trotzdem dringend in ärztliche Behandlung begeben, da Sie erneut einen Schlaganfall erleiden könnten.</p>	Schlaganfall
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität</li> <li>- starke Magenschmerzen (akutes Abdomen)</li> </ul>	Blutgerinnsel, die andere Blutgefäße verstopfen

## BLUTGERINNSSEL IN EINER VENE

### Was kann passieren, wenn sich in einer Vene ein Blutgerinnsel bildet?

- Die Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva wurde mit einem höheren Risiko für Blutgerinnsel in einer Vene (Venenthrombose) in Verbindung gebracht. Diese Nebenwirkungen kommen jedoch nur selten vor. Meistens treten sie im ersten Jahr der Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums auf.
- Wenn es in einer Vene im Bein oder Fuß zu einem Blutgerinnsel kommt, kann dieses eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) verursachen.
- Wenn ein Blutgerinnsel vom Bein in die Lunge wandert und sich dort festsetzt, kann es eine Lungenembolie verursachen.
- Sehr selten kann sich ein Blutgerinnsel in einer Vene eines anderen Organs wie z. B. dem Auge (Thrombose einer Netzhautvene) bilden.

### Wann ist das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels in einer Vene am größten?

Das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels in einer Vene ist im ersten Jahr der erstmaligen Einnahme eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums am größten. Das Risiko kann außerdem erhöht sein, wenn Sie die Einnahme eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (gleiches oder anderes Arzneimittel) nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufnehmen. Nach dem ersten Jahr sinkt das Risiko, es bleibt aber stets geringfügig höher, als wenn kein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum angewendet würde.

Wenn Sie die Einnahme von Drovelis beenden, kehrt das Risiko für ein Blutgerinnsel in wenigen Wochen auf den Normalwert zurück.

### Wie groß ist das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels?

Das Risiko ist abhängig von Ihrem natürlichen Risiko für VTE und der Art des von Ihnen eingenommenen kombinierten hormonalen Kontrazeptivums.

Das Gesamtrisiko für ein Blutgerinnsel in Bein oder Lunge (TVT oder LE) mit Drovelis ist gering.

- Ungefähr 2 von 10 000 Frauen, die weder schwanger sind noch ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres ein Blutgerinnsel.

- Ungefähr 5 – 7 von 10 000 Frauen, die ein kombiniertes hormonelles Kontrazeptivum mit niedrig dosiertem Ethinylestradiol (< 50 µg Ethinylestradiol) in Kombination mit Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres ein Blutgerinnsel.
- Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko für ein Blutgerinnsel mit Drovelis im Vergleich zu einem Levonorgestrel enthaltenden kombinierten hormonalen Kontrazeptivum ist.
- Das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels ist entsprechend Ihrer persönlichen medizinischen Vorgeschichte unterschiedlich hoch (siehe folgenden Abschnitt „Faktoren, die das Risiko für ein Blutgerinnsel in einer Vene erhöhen“).

	<b>Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels pro Jahr</b>
Frauen, die <b>kein</b> kombiniertes hormonales Präparat in Form einer Pille/eines Pflasters/eines Rings anwenden und nicht schwanger sind	Ungefähr 2 von 10 000 Frauen
Frauen, die eine kombinierte hormonale Pille mit niedrig dosiertem Ethinylestradiol (< 50 µg Ethinylestradiol) in Kombination mit <b>Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat</b> anwenden	Ungefähr 5 – 7 von 10 000 Frauen
Frauen, die Drovelis anwenden	Bisher nicht bekannt

### **Faktoren, die das Risiko für ein Blutgerinnsel in einer Vene erhöhen**

Das Risiko für ein Blutgerinnsel mit Drovelis ist gering, wird aber durch einige Erkrankungen und Risikofaktoren erhöht. Das Risiko ist erhöht:

- wenn Sie stark übergewichtig sind (Body-Mass-Index oder BMI über 30 kg/m<sup>2</sup>)
- wenn bei einem Ihrer nächsten Angehörigen in jungen Jahren (d. h. jünger als 50 Jahre) ein Blutgerinnsel im Bein, in der Lunge oder in einem anderen Organ aufgetreten ist. In diesem Fall haben Sie womöglich eine erbliche Blutgerinnungsstörung.
- wenn Sie operiert werden müssen oder aufgrund einer Verletzung oder Krankheit längere Zeit bettlägerig sind oder ein Bein eingegipst ist. Es kann erforderlich sein, dass die Anwendung von Drovelis mehrere Wochen vor einer Operation oder bei eingeschränkter Beweglichkeit beendet werden muss. Wenn Sie die Einnahme von Drovelis beenden müssen, fragen Sie Ihren Arzt, wann Sie die Einnahme wieder aufnehmen können.
- wenn Sie älter werden (insbesondere ab einem Alter von ungefähr 35 Jahren)
- wenn Sie vor wenigen Wochen entbunden haben

Das Risiko für die Bildung eines Blutgerinnsels steigt mit der Anzahl der vorliegenden Erkrankungen und Risikofaktoren.

Flugreisen (> 4 Stunden) können Ihr Risiko für ein Blutgerinnsel vorübergehend erhöhen, insbesondere wenn bei Ihnen weitere der aufgeführten Faktoren vorliegen.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, auch wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt kann dann entscheiden, Drovelis abzusetzen.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn es bei einem der oben erwähnten Punkte während der Anwendung von Drovelis zu einer Veränderung kommt, zum Beispiel wenn bei einem nahen Angehörigen aus unbekannter Ursache eine Thrombose auftritt oder wenn Sie stark zunehmen.

### **BLUTGERINNSEL IN EINER ARTERIE**

#### **Was kann passieren, wenn sich in einer Arterie ein Blutgerinnsel bildet?**

Genau wie ein Blutgerinnsel in einer Vene kann auch ein Gerinnsel in einer Arterie schwerwiegende Probleme verursachen. Es kann zum Beispiel einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hervorrufen.

#### **Faktoren, die das Risiko für ein Blutgerinnsel in einer Arterie erhöhen**

Es ist wichtig, zu beachten, dass das Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall aufgrund der Anwendung von Drovelis sehr gering ist, jedoch ansteigen kann:

- mit zunehmendem Alter (über ca. 35 Jahre)
- **wenn Sie rauchen.** Bei der Anwendung eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums wie Drovelis wird geraten, mit dem Rauchen aufzuhören. Wenn Sie nicht mit dem Rauchen aufhören können und älter als 35 Jahre sind, kann Ihr Arzt Ihnen raten, eine andere Art von Verhütungsmittel anzuwenden.
- wenn Sie übergewichtig sind
- wenn Sie einen hohen Blutdruck haben
- wenn einer Ihrer nächsten Angehörigen in jungen Jahren (jünger als 50 Jahre) einen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatte. In diesem Fall könnten Sie ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall haben.
- wenn Sie oder einer Ihrer nächsten Angehörigen einen hohen Blutfettspiegel (Cholesterin oder Triglyzeride) haben
- wenn Sie Migräne und insbesondere Migräne mit Aura haben
- wenn Sie an Herzproblemen leiden (Herzklappenerkrankungen, Rhythmusstörung namens Vorhofflimmern)
- wenn Sie Zucker (Diabetes) haben

Wenn mehr als einer dieser Punkte auf Sie zutrifft oder eine dieser Erkrankungen besonders schwer ist, kann Ihr Risiko für die Ausbildung eines Blutgerinnsels zusätzlich erhöht sein.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn es bei einem der oben erwähnten Punkte während der Anwendung von Drovelis zu einer Veränderung kommt, zum Beispiel, wenn Sie mit dem Rauchen anfangen, bei einem nahen Angehörigen aus unbekannter Ursache eine Thrombose auftritt oder wenn Sie stark zunehmen.

### **Krebs**

Brustkrebs wurde bei Frauen, die Kombinationspillen anwenden, geringfügig öfter festgestellt, aber es ist nicht bekannt, ob dies durch die Behandlung verursacht wird. Dies kann zum Beispiel auch darauf zurückzuführen sein, dass Tumoren vermehrt bei Frauen, die Kombinationspillen einnehmen, gefunden werden, weil sie öfter von ihrem Arzt untersucht werden. Nach Absetzen der Kombinationspille nimmt das erhöhte Risiko allmählich ab. Es ist wichtig, dass Sie regelmäßig Ihre Brüste untersuchen und Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie einen Knoten ertasten. Berichten Sie Ihrem Arzt auch, wenn eine nahe Verwandte Brustkrebs hat oder jemals hatte (siehe Abschnitt 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

In seltenen Fällen wurde bei Frauen, die die Pille einnehmen, über gutartige (nicht krebsartige) Lebertumoren und noch seltener über bösartige (krebsartige) Lebertumoren berichtet. Suchen Sie Ihren Arzt auf, wenn bei Ihnen ungewöhnlich starke Bauchschmerzen auftreten.

Gebärmutterhalskrebs wird durch eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) verursacht. Es wurde berichtet, dass dieses öfter bei Frauen auftritt, die die Pille länger als 5 Jahre eingenommen haben. Es ist unbekannt, ob dieser Befund auf die Anwendung hormoneller Verhütungsmittel oder auf andere Faktoren, wie unterschiedliches Sexualverhalten, zurückzuführen ist.

### **Psychiatrische Erkrankungen**

Manche Frauen, die hormonelle Verhütungsmittel wie Drovelis anwenden, berichten über Depression oder depressive Verstimmung. Depressionen können schwerwiegend sein und gelegentlich zu Selbsttötungsgedanken führen. Wenn bei Ihnen Stimmungsschwankungen und depressive Symptome auftreten, lassen Sie sich so rasch wie möglich von Ihrem Arzt medizinisch beraten.

### **Zwischenblutungen**

Ihre Periode setzt normalerweise ein, während Sie die weißen Placebo-Tabletten aus der Drovelis-Packung einnehmen. Während der ersten Monate, in denen Sie Drovelis einnehmen, kann es zu unerwarteten Blutungen kommen (Blutungen außerhalb der Placebo-Tage). Diese Blutung ist meistens

schwach und benötigt normalerweise keine Monatshygiene. Tritt diese Blutung länger als ein paar Monate auf oder beginnt sie erst nach einigen Monaten, muss Ihr Arzt die Ursache klären.

### **Was Sie tun müssen, wenn während der Placebo-Tage keine Blutung auftritt**

Wenn Sie alle rosa wirkstoffhaltigen Tabletten korrekt eingenommen haben, kein Erbrechen oder starker Durchfall aufgetreten ist und Sie keine anderen Arzneimittel eingenommen haben, ist es sehr unwahrscheinlich, dass Sie schwanger sind. Nehmen Sie Drovelis weiterhin wie gewohnt ein.

Wenn Sie nicht alle Tabletten korrekt eingenommen haben oder wenn die erwartete Blutung zwei Mal hintereinander ausbleibt, könnten Sie schwanger sein. Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt. Beginnen Sie die nächste Blisterpackung nur, wenn Sie sicher sind, dass Sie nicht schwanger sind. Siehe auch Abschnitt 3. „Wenn Sie erbrechen oder schweren Durchfall haben“ oder Abschnitt 2. „Einnahme von Drovelis zusammen mit anderen Arzneimitteln“.

### **Kinder und Jugendliche**

Drovelis ist nur nach der Menarche (der ersten Regelblutung) angezeigt.

### **Einnahme von Drovelis zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Informieren Sie außerdem jeden anderen Arzt oder Zahnarzt, der Ihnen ein anderes Arzneimittel verschreibt (bzw. Ihren Apotheker), dass Sie Drovelis einnehmen. Er kann Ihnen sagen, ob Sie zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen müssen (z. B. die Verwendung von Kondomen) und wenn ja, wie lange, oder ob die Einnahme eines anderen Arzneimittels, das Sie benötigen, geändert werden muss.

Einige Arzneimittel können den Blutspiegel von Drovelis beeinflussen und dazu führen, dass es bei der Verhütung einer Schwangerschaft weniger wirksam ist, oder unerwartete Blutungen verursachen. Dazu gehören Arzneimittel zur Behandlung von:

- Epilepsie (z. B. Barbiturat, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Felbamat, Oxcarbazepin, Topiramate)
- Tuberkulose (z. B. Rifampicin)
- HIV- und Hepatitis-C-Virus-(HCV-)Infektionen (z. B. sogenannte Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren wie z. B. Ritonavir, Nevirapin, Efavirenz)
- Pilzinfektionen (z. B. Griseofulvin)
- Bluthochdruck in den Blutgefäßen der Lunge (z. B. Bosentan)

Das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) kann ebenfalls die Wirkung von Drovelis beeinträchtigen. Wenn Sie pflanzliche Heilmittel, die Johanniskraut enthalten, einnehmen wollen, während Sie bereits Drovelis einnehmen, sollten Sie zuerst Ihren Arzt befragen.

Wenn Sie diese Arzneimittel oder pflanzliche Heilmittel einnehmen, die die Wirksamkeit von Drovelis beeinträchtigen könnten, sollte zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der begleitenden Arzneimitteltherapie und für 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden. Wenn die begleitende Arzneimitteltherapie über das Ende der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten der aktuellen Packung hinausgeht, müssen die weißen Placebo-Tabletten verworfen werden und die nächste Packung Drovelis sollte sofort begonnen werden.

Wenn eine Langzeitbehandlung mit einem der oben genannten Arzneimittel notwendig ist, sollten Sie nichthormonelle Verhütungsmethoden anwenden. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Drovelis kann die Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflussen, z. B.:

- Ciclosporin (Arzneimittel zur Unterdrückung der Gewebeabstoßung nach Transplantationen)
- Lamotrigin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie)

Das HCV-Kombinations-Therapieschema Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und auch die Behandlung Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir kann bei Frauen, die ethinylestradiolhaltige KHK anwenden, zu erhöhten Leberfunktionsblutwerten (Anstieg des Leberenzym ALT) führen. Drovelis enthält Estetrol anstelle von Ethinylestradiol. Es ist nicht bekannt, ob bei der Anwendung von Drovelis mit diesen HCV-Kombinations-Therapieschemata ein Anstieg des Leberenzym ALT auftreten kann. Ihr Arzt wird Sie beraten.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Labortests**

Wenn bei Ihnen Blut- oder Urinuntersuchungen durchgeführt werden sollen, informieren Sie Ihren Arzt, dass Sie Drovelis einnehmen, da dieses die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen kann.

### **Einnahme von Drovelis zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Drovelis kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, gegebenenfalls mit einer kleinen Menge Wasser.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie dürfen Drovelis während einer bestehenden oder vermuteten Schwangerschaft nicht anwenden. Falls Sie während der Anwendung von Drovelis schwanger werden, müssen Sie die Einnahme von Drovelis abbrechen und Ihren Arzt aufsuchen.

Falls Sie schwanger werden möchten, können Sie die Anwendung von Drovelis jederzeit beenden (siehe Abschnitt 3. „Wenn Sie die Einnahme von Drovelis abbrechen“).

Drovelis wird während der Stillzeit nicht empfohlen. Wenn Sie während der Stillzeit die Pille anwenden wollen, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Drovelis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Drovelis enthält Lactose und Natrium**

Bitte nehmen Sie Drovelis erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

Die rosa wirkstoffhaltige Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., sie ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Drovelis einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wann und wie werden die Tabletten eingenommen?**

Eine Drovelis-Blisterpackung enthält 28 Filmtabletten: 24 rosa wirkstoffhaltige Tabletten (Nummer 1 – 24) und 4 weiße wirkstofffreie Placebo-Tabletten (Nummer 25 – 28).

Beginnen Sie eine neue Drovelis-Blisterpackung immer mit der als Nummer 1 gekennzeichneten, rosa wirkstoffhaltigen Tablette (siehe „Start“). Wählen Sie von den 7 Klebeetiketten, die die Wochentage anzeigen, das aus, das mit dem Wochentag beginnt, an dem Sie die Tabletteneinnahme beginnen.

Wenn Sie zum Beispiel an einem Mittwoch beginnen, so verwenden Sie das Tagesetikett, das mit „Mi“ beginnt. Kleben Sie dieses vorn auf der Blisterpackung auf das Symbol „⇒“. So entspricht jeder Tag einer Tablettenreihe. Dadurch ist es Ihnen möglich, zu kontrollieren, ob Sie täglich Ihre Tablette eingenommen haben.

Nehmen Sie jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eine Tablette, falls nötig mit etwas Wasser, ein.

Folgen Sie der Richtung der Pfeile auf der Blisterpackung. Auf diese Weise nehmen Sie zuerst die rosa wirkstoffhaltigen Tabletten und dann die weißen Placebo-Tabletten ein.

Ihre Periode wird innerhalb der 4 Tage, während Sie die weißen Placebo-Tabletten anwenden, einsetzen (sogenannte Entzugsblutung). Gewöhnlich beginnt sie 2 bis 4 Tage nach Einnahme der letzten rosa wirkstoffhaltigen Tablette und kann noch andauern, wenn Sie die nächste Blisterpackung beginnen.

Beginnen Sie die nächste Blisterpackung unmittelbar nach der letzten weißen Placebo-Tablette, auch wenn Ihre Periode noch andauert. Dies bedeutet, dass Sie immer am gleichen Wochentag eine neue Blisterpackung beginnen und Ihre Periode jeden Monat ungefähr an den gleichen Tagen haben.

Einige Anwenderinnen haben nicht jeden Monat während der Einnahmezeit der weißen Placebo-Tabletten eine Periode. Wenn Sie Drovelis jeden Tag gemäß diesen Anleitungen eingenommen haben, ist es unwahrscheinlich, dass Sie schwanger sind.

#### Beginn der Einnahme aus der ersten Blisterpackung Drovelis

##### *Wenn Sie im vorherigen Monat kein hormonelles Verhütungsmittel angewendet haben*

Beginnen Sie mit der Einnahme von Drovelis am ersten Tag Ihres Monatszyklus (d. h. am ersten Tag Ihrer Regelblutung). Wenn Sie am ersten Tag Ihrer Menstruation mit der Einnahme von Drovelis beginnen, sind Sie sofort gegen eine Schwangerschaft geschützt.

Sie können auch am Tag 2 – 5 des Zyklus beginnen, müssen dann aber für die ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzliche Schutzmaßnahmen (z. B. ein Kondom) verwenden.

##### *Wechsel von einem anderen kombinierten hormonellen Verhütungsmittel (kombinierte Pille, Vaginalring oder transdermales Pflaster)*

Sie können mit der Einnahme von Drovelis vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette der vorherigen Pille beginnen, spätestens jedoch am ersten Tag nach den tablettenfreien Tagen Ihrer vorherigen Pille (oder nach der letzten Placebo-Tablette Ihrer vorherigen Pille). Wenn Sie von einem kombinierten empfängnisverhütenden Vaginalring oder -pflaster wechseln, befolgen Sie den Rat Ihres Arztes.

##### *Wechsel von einer reinen Gestagen-Methode (Minipille, Injektionspräparat, Implantat oder gestagenfreisetzende Spirale [IUS])*

Sie können an jedem Tag von der Minipille wechseln (von einem Implantat oder einem IUS am Tag der Entfernung, von einem Injektionspräparat, wenn die nächste Injektion fällig wäre), aber in all diesen Fällen müssen Sie in den ersten 7 aufeinanderfolgenden Tagen der Tabletteneinnahme zusätzliche Schutzmaßnahmen (z. B. ein Kondom) anwenden.

##### *Nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch*

Befolgen Sie den Rat Ihres Arztes.

##### *Nach einer Geburt*

Sie können mit der Einnahme von Drovelis zwischen dem 21. und 28. Tag nach der Geburt beginnen. Beginnen Sie später als 28 Tage nach der Geburt, müssen Sie während der ersten 7 Tage der Anwendung von Drovelis zusätzlich eine Barrieremethode (z. B. ein Kondom) anwenden. Hatten Sie nach der Geburt Geschlechtsverkehr, bevor Sie mit der Einnahme von Drovelis beginnen, müssen Sie vorher eine Schwangerschaft sicher ausschließen können oder Ihre nächste Periode abwarten.

##### *Wenn Sie stillen und nach der Geburt eines Kindes (wieder) mit Drovelis beginnen möchten*

Lesen Sie den Abschnitt „Stillzeit“.

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind, wann Sie beginnen sollen.

**Wenn Sie eine größere Menge von Drovelis eingenommen haben, als Sie sollten**

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende schädliche Wirkungen vor, wenn zu viele Tabletten von Drovelis auf einmal eingenommen wurden.

Wenn Sie mehrere Tabletten auf einmal eingenommen haben, kann es zu Übelkeit, Erbrechen und Blutungen aus der Scheide kommen. Auch bei Mädchen, die noch keine Menstruation haben, aber versehentlich dieses Arzneimittel eingenommen haben, können solche Blutungen auftreten.

Wenn Sie zu viele Drovelis-Tabletten eingenommen haben oder wenn Sie feststellen, dass ein Kind welche eingenommen hat, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Wenn Sie die Einnahme von Drovelis vergessen haben**

Die letzten 4 weißen Tabletten der Blisterpackung sind die Placebo-Tabletten. Wenn Sie eine dieser Tabletten vergessen, hat dies keinen Einfluss auf die Zuverlässigkeit von Drovelis. Verwerfen Sie die vergessene weiße Placebo-Tablette.

Wenn Sie eine **rosa wirkstoffhaltige Tablette** (Tabletten 1 – 24 Ihrer Blisterpackung) vergessen haben, müssen Sie Folgendes tun:

- Wenn Sie die übliche Einnahmezeit der rosa wirkstoffhaltigen Tablette um **weniger als 24 Stunden** überschritten haben, ist der Schutz vor einer Schwangerschaft nicht verringert. Nehmen Sie die Tablette so bald wie möglich ein und nehmen Sie dann die nächsten Tabletten wieder zur gewohnten Zeit ein.
- Wenn Sie die übliche Einnahmezeit der rosa wirkstoffhaltigen Tablette **um mehr als 24 Stunden** überschritten haben, kann der Schutz vor einer Schwangerschaft verringert sein. Je mehr Tabletten Sie vergessen haben, desto größer ist das Risiko, dass Sie schwanger werden könnten.

Das Risiko eines unvollständigen Empfängnisschutzes ist am größten, wenn Sie die rosa wirkstoffhaltigen Tabletten am Anfang oder am Ende der Blisterpackung vergessen. Deshalb sollten Sie die nachstehenden Anweisungen befolgen (siehe auch schematische Darstellung):

#### Mehr als eine Tablette aus der Blisterpackung vergessen:

Wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### Eine rosa wirkstoffhaltige Tablette zwischen Tag 1 – 7 vergessen

Nehmen Sie die vergessene Tablette so bald wie möglich ein, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Setzen Sie die Einnahme der Tabletten zur gewohnten Zeit fort und verwenden Sie für die nächsten 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen, z. B. ein Kondom, während der korrekten Einnahme. Hatten Sie in der Woche, bevor Sie die Tablette vergessen haben, Geschlechtsverkehr, so besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind. In diesem Fall wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### Eine rosa wirkstoffhaltige Tablette zwischen Tag 8 – 17 vergessen

Nehmen Sie die vergessene Tablette so bald wie möglich ein, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Nehmen Sie die folgenden Tabletten zur gewohnten Zeit weiter ein. Der Empfängnisschutz ist nicht beeinträchtigt und Sie müssen keine zusätzlichen Schutzmaßnahmen anwenden.

#### Eine rosa wirkstoffhaltige Tablette zwischen Tag 18 – 24 vergessen

Sie können zwischen zwei Möglichkeiten wählen:

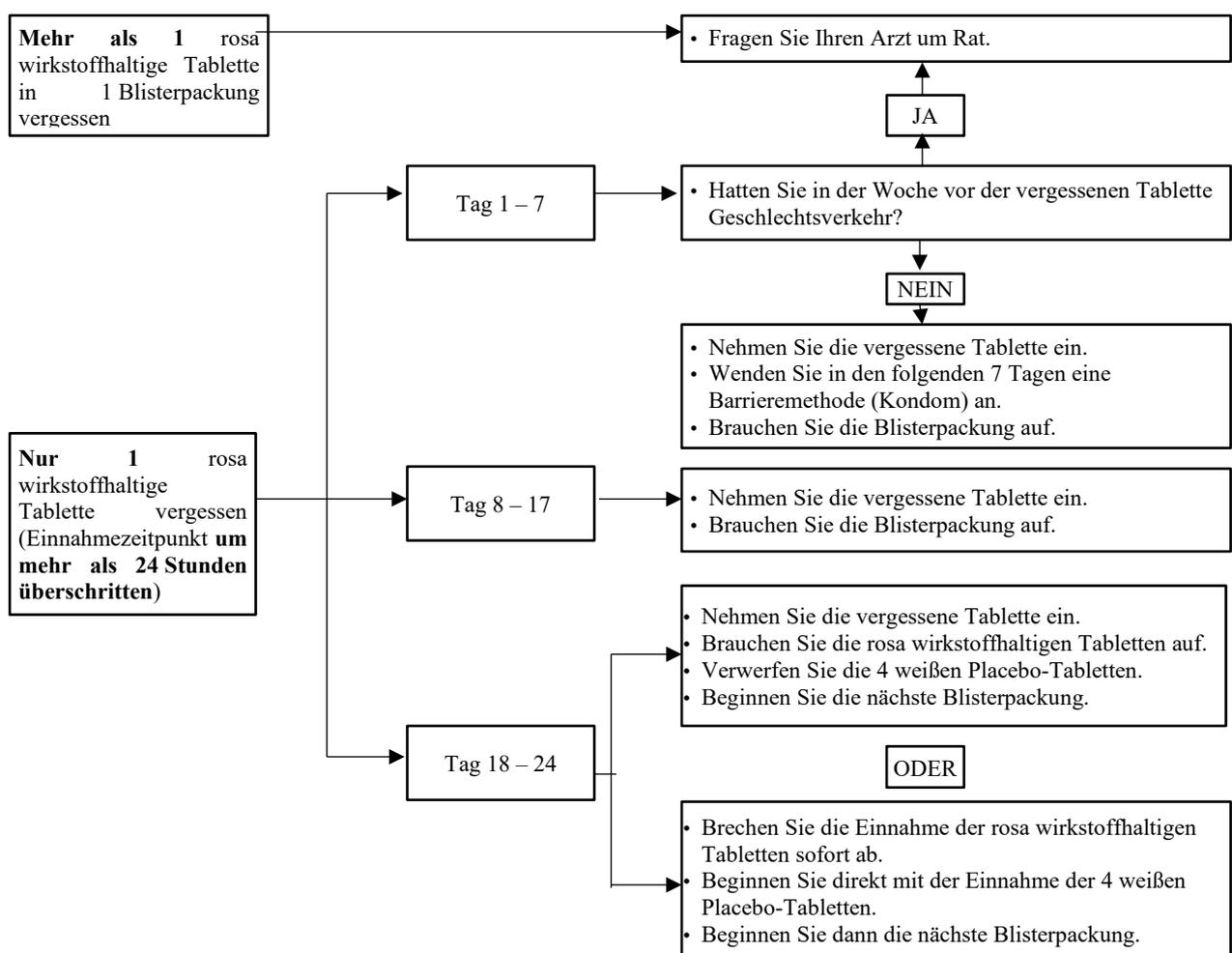
1. Nehmen Sie die vergessene Tablette so bald wie möglich ein, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Nehmen Sie die folgenden Tabletten zur gewohnten Zeit weiter ein. Anstatt die weißen Placebo-Tabletten aus dieser Blisterpackung einzunehmen, werfen Sie sie weg und beginnen Sie mit der nächsten Blisterpackung (der Starttag wird ein anderer sein).  
Höchstwahrscheinlich werden Sie am Ende der zweiten Blisterpackung – während der Einnahme der weißen Placebo-Tabletten – eine Periode haben, aber es kann sein, dass Sie während der Einnahme aus der zweiten Blisterpackung bereits leichte oder menstruationsähnliche Blutungen haben.

2. Sie können auch die Einnahme der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten abbrechen und direkt zu den 4 weißen Placebo-Tabletten übergehen. Notieren Sie den Tag, an dem Sie die Tablette vergessen haben, bevor Sie die weißen Placebo-Tabletten einnehmen. Die Placebo-Tabletten-Phase darf 4 Tage nicht überschreiten. Wenn Sie eine neue Blisterpackung an dem Tag beginnen wollen, an dem Sie immer beginnen, nehmen Sie die weißen Placebo-Tabletten weniger als 4 Tage lang ein.

Wenn Sie eine dieser beiden Empfehlungen befolgen, bleiben Sie vor einer Schwangerschaft geschützt.

Wenn Sie eine der Tabletten in einer Blisterpackung vergessen haben und während der Placebo-Tage keine Blutung haben, kann dies bedeuten, dass Sie schwanger sind. Sie müssen Ihren Arzt kontaktieren, bevor Sie die nächste Blisterpackung beginnen.

Schematische Darstellung: Wenn Sie die übliche Einnahmezeit der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten um mehr als 24 Stunden überschritten haben



**Mehr als eine Tablette in dieser Blisterpackung vergessen**

Befolgen Sie den Rat Ihres Arztes.

**Wenn Sie erbrechen oder schweren Durchfall haben**

Wenn Sie innerhalb von 3 – 4 Stunden nach Einnahme einer rosa wirkstoffhaltigen Tablette erbrechen oder schweren Durchfall haben, werden die Wirkstoffe der Pille möglicherweise nicht vollständig von Ihrem Körper aufgenommen. Es entsteht eine ähnliche Situation wie bei vergessener Einnahme einer Tablette. Nach Erbrechen oder Durchfall müssen Sie so bald wie möglich eine weitere rosa wirkstoffhaltige Tablette aus einer Reservepackung einnehmen. Falls möglich, nehmen Sie diese innerhalb von 24 Stunden nach Ihrer üblichen Einnahmezeit ein. Ist dies nicht möglich oder sind

bereits 24 Stunden oder mehr vergangen, befolgen Sie die Anweisungen unter „Wenn Sie die Einnahme von Drovelis vergessen haben“.

**Wenn Sie Ihre Monatsblutung hinauszögern möchten: Was Sie wissen müssen**

Auch wenn es nicht empfohlen wird, können Sie Ihre Monatsblutung hinauszögern, indem Sie die weißen Placebo-Tabletten aus der 4. Reihe nicht einnehmen und direkt zu einer neuen Drovelis-Blisterpackung übergehen und diese vollständig einnehmen. Während der Einnahme aus dieser zweiten Blisterpackung können leichte oder menstruationsähnliche Blutungen auftreten. Nehmen Sie am Ende dieser zweiten Blisterpackung die 4 weißen Placebo-Tabletten ein. Beginnen Sie dann mit der nächsten Blisterpackung. Sie können Ihren Arzt um Rat fragen, bevor Sie sich entscheiden, Ihre Monatsblutung zu verschieben.

**Wenn Sie den ersten Tag Ihrer Monatsblutung ändern wollen**

Wenn Sie die Tabletten nach Anweisung einnehmen, beginnt Ihre Monatsblutung während der Tage, an denen Sie die Placebo-Tabletten einnehmen. Wenn Sie diesen Tag ändern müssen, so verringern Sie die Anzahl der Tage, an denen Sie die weißen Placebo-Tabletten einnehmen – erhöhen Sie jedoch nie die Anzahl (4 Tage sind das Maximum). Wenn Sie zum Beispiel mit der Einnahme der weißen Placebo-Tabletten an einem Freitag beginnen und Sie möchten dies auf einen Dienstag (3 Tage früher) verschieben, so müssen Sie 3 Tage früher als gewohnt eine neue Blisterpackung beginnen. Es kann sein, dass Sie während der verkürzten Einnahmedauer der weißen Placebo-Tabletten keine Blutung haben. Während der Tage, an denen Sie die rosa wirkstoffhaltigen Tabletten aus der nächsten Blisterpackung einnehmen, könnten Schmierblutungen (Blutstropfen oder Blutflecken) oder Durchbruchblutungen auftreten.

**Wenn Sie sich nicht sicher sind, was Sie tun sollen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.**

**Wenn Sie die Einnahme von Drovelis abbrechen**

Sie können die Einnahme von Drovelis jederzeit beenden. Wenn Sie nicht schwanger werden möchten, fragen Sie zuvor Ihren Arzt nach anderen Verhütungsmethoden.

Wenn Sie die Einnahme von Drovelis beenden, weil Sie schwanger werden möchten, sollten Sie eine normale Monatsblutung abwarten, bevor Sie versuchen, schwanger zu werden. Dies wird Ihnen helfen, den Geburtstermin einfacher zu errechnen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Wenn Sie Nebenwirkungen bekommen, insbesondere wenn diese schwerwiegend und anhaltend sind, oder wenn sich Ihr Gesundheitszustand verändert, und Sie dies auf Drovelis zurückführen, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

Alle Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, haben ein erhöhtes Risiko für Blutgerinnsel in den Venen (venöse Thromboembolie [VTE]) oder Arterien (arterielle Thromboembolie [ATE]). Weitere Einzelheiten zu den verschiedenen Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva siehe Abschnitt 2. „Was sollten Sie vor der Einnahme von Drovelis beachten?“.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit der Anwendung von Drovelis in Verbindung gebracht:

*Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):*

- Gemütskrankungen und -störungen, Libidostörungen
- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen, Übelkeit

- Akne
- Brustschmerzen, schmerzhafte Monatsblutungen, vaginale Blutungen (während oder außerhalb der Periode, starke unregelmäßige Blutungen)
- Gewichtsschwankung

*Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):*

- Pilzinfektion, Vaginalinfektion, Harnwegsinfektion
- Veränderungen des Appetits (Appetitstörung)
- Depression, emotionale Erkrankung, Angststörung, Stress, Schlafprobleme
- Migräne, Schwindelgefühl, Kribbeln, Benommenheit
- Hitzewallung
- aufgeblähter Bauch, Erbrechen, Durchfall
- Haarausfall, übermäßiges Schwitzen (Hyperhidrosis), trockene Haut, Hautausschlag, Hautschwellungen
- Rückenschmerzen
- geschwollene Brüste, Knoten in der Brust, abnormales Bluten im Genitalbereich, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, fibrozystische Erkrankung der Brustdrüse (Vorhandensein einer oder mehrerer Zysten in einer Brust), starke Monatsblutung, Ausbleiben der Monatsblutung, Menstruationsstörungen, prämenstruelles Syndrom, Kontraktionen der Gebärmutter, Blutungen der Gebärmutter oder der Vagina, einschließlich Schmierblutungen, vaginaler Ausfluss, Vulvovaginalerkrankung (Trockenheit, Schmerzen, Geruch, Unbehagen)
- Ermüdung, Anschwellen von Körperteilen, z. B. der Knöchel (Ödeme), Brustkorbschmerz, Gefühl der Abnormalität
- erhöhte Leberenzymwerte im Blut, Veränderungen bei bestimmten Blutfetten (Lipiden)

*Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Personen betreffen)*

- Brustentzündung
- gutartige Raumforderung in der Brust
- Überempfindlichkeit (Allergie)
- Flüssigkeitsretention, erhöhte Kaliumspiegel im Blut
- Nervosität
- Vergesslichkeit
- trockenes Auge, verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung
- Schwindelgefühl
- hoher oder niedriger Blutdruck, Entzündung einer Vene mit Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombophlebitis), Krampfadern
- Verstopfung, Mundtrockenheit, Verdauungsstörungen, Lippenschwellung, Blähungen, Darmentzündungen, Magenreflux, abnorme Darmkontraktionen
- allergische Hautreaktionen, goldbraune Pigmentflecken (Chloasma) und andere Pigmentierungsstörungen, männlicher Haarwuchs, übermäßiger Haarwuchs, Hauterkrankungen wie Dermatitis und juckende Dermatitis, Schuppen und ölige Haut (Seborrhö) und andere Hauterkrankungen
- Muskel- und Gelenkkrämpfe, Schmerzen und Unbehagen
- Schmerzen im Harnwegsbereich, abnormaler Uringeruch
- Schwangerschaft, die außerhalb der Gebärmutter auftritt (ektopische Schwangerschaft)
- Ovarialzyste, erhöhter spontaner Milchfluss, Beckenschmerzen, Brustverfärbung, Blutungen beim Geschlechtsverkehr, Erkrankung des Endometriums, Erkrankung der Brustwarzen, abnorme Uterusblutungen
- Unwohlsein und allgemeines Unbehagen, erhöhte Körpertemperatur, Schmerzen
- Blutdruckanstieg, Veränderungen der Blutwerte (abnormer Nierenfunktionstest, erhöhtes Kalium im Blut, erhöhte Glucose im Blut, vermindertes Hämoglobin, verringerte Eisenspeicher im Blut, Blut im Urin)
- gesundheitsschädliche Blutgerinnsel in einer Vene oder Arterie, zum Beispiel:
  - in einem Bein oder Fuß (d. h. VTE)
  - in einer Lunge (d. h. LE)
  - Herzinfarkt
  - Schlaganfall

- Mini-Schlaganfall oder vorübergehende, einem Schlaganfall ähnelnde Symptome, die als transitorische ischämische Attacke (TIA) bezeichnet werden
  - Blutgerinnsel in der Leber, im Magen/Darm, in den Nieren oder dem Auge
- Die Wahrscheinlichkeit für ein Blutgerinnsel kann erhöht sein, wenn Sie an einer anderen Erkrankung leiden, die dieses Risiko erhöht (weitere Informationen zu den Erkrankungen, die das Risiko für ein Blutgerinnsel erhöhen, und die Symptome eines Blutgerinnsels, siehe Abschnitt 2.).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Drovelis aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Drovelis enthält**

- Die Wirkstoffe sind: Drospirenon und Estetrol.  
Jede rosa wirkstoffhaltige Tablette enthält 3 mg Drospirenon und Estetrol-Monohydrat entsprechend 14,2 mg Estetrol.  
Die weißen Placebo-Tabletten enthalten keine Wirkstoffe.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

#### Rosa wirkstoffhaltige Filmtabletten:

##### *Tablettenkern:*

Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2. „Drovelis enthält Lactose und Natrium“), Carboxymethylstärke-Natrium (siehe Abschnitt 2. „Drovelis enthält Lactose und Natrium“), Maisstärke, Povidon K30, Magnesiumstearat (E 470b).

##### *Filmüberzug:*

Hypromellose (E 464), Hydroxypropylcellulose (E 463), Talkum (E 553b), hydriertes Baumwollsaamenöl, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

#### Weißer Placebo-Filmtabletten

##### *Tablettenkern:*

Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 2. „Drovelis enthält Lactose und Natrium“), Maisstärke, Magnesiumstearat (E 470b).

##### *Filmüberzug:*

Hypromellose (E 464), Hydroxypropylcellulose (E 463), Talkum (E 553b), hydriertes Baumwollsaamenöl, Titandioxid (E 171).

**Wie Drovelis aussieht und Inhalt der Packung**

Die wirkstoffhaltigen Filmtabletten sind rosa, haben einen Durchmesser von 6 mm, sind rund und bikonvex mit einseitig geprägtem, tropfenförmigen Logo.

Die Placebo-Filmtabletten sind weiß bis cremefarben, haben einen Durchmesser von 6 mm, sind rund und bikonvex mit einseitig geprägtem, tropfenförmigen Logo.

Drovelis ist in Blisterpackungen mit 28 Filmtabletten (24 rosa wirkstoffhaltige Tabletten und 4 weiße Placebo-Tabletten) in einem Karton verpackt. Die Drovelis-Schachtel enthält neben der/den Blisterpackung(en) einen Etui-Aufbewahrungsbeutel und 1, 3, 6 oder 13 Aufkleber mit den Wochentagen. Die Anzahl der Aufkleber ist abhängig von der Anzahl der Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) und 364 (13 × 28) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**Pharmazeutischer Unternehmer**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19–21.  
1103 Budapest  
Ungarn

**Hersteller**

Haupt Pharma Münster GmbH  
Schleibrüggenkamp 15  
48159 Münster  
Deutschland

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19–21.  
1103 Budapest  
Ungarn

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.