

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rubira 3 mg/0,03 mg filmdrasjerte tabletter.

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg drospirenon og 0,03 mg etinyløstradiol.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 58,9 mg laktosemonohydrat.

### **Hvite tabletter (placebotabletter):**

Tablettene inneholder ikke aktive stoffer

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 89,5 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert.

Aktive tabletter: Gule, runde filmdrasjerte tabletter.

Placebotabletter: Hvite, runde filmdrasjerte tabletter.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Antikonsepsjon.

Beslutningen om å forskrive Rubira bør være basert på den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, spesielt risikofaktorer for venøs tromboembolisme og hvordan risikoen for venøs tromboembolisme med Rubira er sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

#### **Hvordan bruke Rubira**

Tablettene må tas hver dag til omtrent same tid, om nødvendig med litt væske, i den rekkefølgen som er vist på blisterbrettet. Tablettene tas uten opphold. En tablett skal tas daglig i 28 etterfølgende dager. Et nytt brett startes dagen etter siste tablett fra forrige brett. Bortfallsblødningen starter vanligvis 2-3 dager etter siste tablett og er ikke nødvendigvis avsluttet før neste brett påbegynnes.

#### **Hvordan begynne behandlingen med Rubira**

- Ingen tidligere bruk av hormonell prevensjonsmiddel (i den siste måneden)  
Begynn å ta tablettene på dag 1 i kvinnens naturlige syklus (dvs. første dag av menstruasjonsblødningen).
- Bytte fra et hormonelt prevensjonsmiddel av kombinasjonstypen (kombinasjonspille, vaginalring eller transdermalt plaster)  
Kvinnen bør helst starte med Rubira dagen etter den siste aktive tablett (den siste tablett som inneholdt virkestoff) av hennes forrige kombinasjonspille, og senest dagen etter den vanlige tablettfrie perioden eller perioden med placebotabletter til hennes tidligere kombinasjonspille. I tilfeller hvor vaginalring eller transdermalt plaster har vært brukt, bør kvinnen begynne å bruke Rubira helst samme dag dette er fjernet, og senest på dagen for neste applikasjon.
- Bytte fra prevensjon med kun progesteron (pille med kun progesteron, sprøyte, implantat) eller fra et progesteronfrigjørende intrauterint system (hormonspiral)  
  
Kvinnen kan bytte fra minipiller på hvilken som helst dag (fra et implantat eller spiral på den dagen de fjernes, fra et injeksjonspreparat når neste injeksjon skulle utføres), men bør i alle disse tilfellene rådes til å bruke barriereprevensjon i tillegg de første 7 dagene hun tar tablettene.
- Etter abort i første trimester  
Kvinnen kan starte umiddelbart. I så tilfelle er det ikke nødvendig med tilleggsprevensjon.
- Etter fødsel eller abort i andre trimester  
Kvinnen bør starte på dag 21-28 etter fødsel eller abort i andre trimester. Ved en senere start, bør kvinnen rådes å bruke barriereprevensjon de første 7 dagene. Hvis samleie allerede har funnet sted, må graviditet utelukkes før bruk av kombinasjonspiller påbegynnes eller kvinnen må vente til neste menstruasjon.

Ved amming, se pkt 4.6.

### Håndtering av glemte tabletter

Glemte tabletter fra den siste raden på brettet er placebotabletter og kan ses bort fra. De bør imidlertid kastes for å unngå utilsiktet forlengelse av placeboperioden.

Følgende råd gjelder kun utelatte aktive tabletter (rad 1-3 i blisterpakningen):

Hvis kvinnen er **mindre enn 12 timer** forsinket med å ta en tablett, reduseres ikke prevensjonsvirkningen. Kvinnen skal ta tablettene så snart hun husker den, og den neste tablett til vanlig tid.

Hvis kvinnen er **mer enn 12 timer** forsinket med å ta en tablett, kan effekten være redusert. Følgende to grunnregler gjelder til behandling av glemte tabletter:

1. Man må aldri holde opp med tablettene lenger enn 7 dager.
2. Det er nødvendig med 7-dagers uavbrutt tablettinntak for å oppnå tilstrekkelig suppresjon av hypothalamus-hypofyse-ovarial-aksen.

Derfor kan følgende råd gis i daglig praksis:

- **Uke 1**

Kvinnen bør ta den siste glemte tabletten så snart hun husker det, selv om dette betyr at hun må ta to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta tablettene til vanlig tid. I tillegg bør det brukes en barriereprevensjon, f.eks. kondom, de neste 7 dagene. Hvis kvinnen har hatt samleie i de foregående 7 dagene, må muligheten for graviditet vurderes. Jo flere tabletter som er glemt, og jo nærmere placebotablettene dette skjedde, jo høyere er risikoen for graviditet.

- **Uke 2**

Kvinnen bør ta den siste glemte tabletten så snart hun husker det, selv om dette betyr at hun må ta to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta tablettene til vanlig tid. Forutsatt at kvinnen har tatt tablettene riktig de siste 7 dagene før den glemte tabletten, er det ikke nødvendig å bruke tilleggsprevensjon. Hvis hun derimot har glemt mer enn 1 tablett, bør kvinnen tilrådes å bruke tilleggsprevensjon i 7 dager etter den siste glemte tabletten.

- **Uke 3**

Risiko for nedsatt sikkerhet er overhengende på grunn av den forestående 7 dagene med placebotabletter. Ved å justere planen for tablettinntak er det imidlertid mulig å opprettholde beskyttelsen. Ved å følge en av følgende to alternativer er det ikke nødvendig med tilleggsprevensjon, forutsatt at alle tablettene er tatt på riktig måte de siste 7 dagene før den første glemte tabletten. Hvis dette ikke er tilfelle, bør kvinnen følge den første av disse to alternativene i tillegg til å bruke tilleggsprevensjon de neste 7 dagene.

1. Kvinnen bør ta den siste glemte tabletten så snart hun husker det, selv om dette betyr at hun må ta to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta tablettene til vanlig tid til de aktive tablettene er oppbrukt. De 7 tablettene i den siste raden (placebotabletter) må kastes. Det neste brettet må påbegynnes umiddelbart. Det vil sannsynligvis ikke komme noen bortfallsblødning før slutten av det andre brettet, men kvinnen kan oppleve sporblødning eller gjennombruddsblødninger i løpet av det andre brettet.
2. Kvinnen kan også rådes til å slutte å ta tabletter fra det nåværende brettet. Hun bør ta tabletter fra den siste raden (placebotabletter) i opptil 7 dager, inkludert de dagene hun glemte å ta tabletter, og deretter fortsette med neste brett. Dersom kvinnen har glemt å ta tabletter og deretter ikke får noen bortfallsblødning i perioden hun tar placebotabletter, bør muligheten for graviditet vurderes.

### **Råd ved gastrointestinale forstyrrelser**

Ved alvorlige gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. oppkast eller diaré), kan det hende at absorpsjonen ikke er fullstendig og tilleggsprevensjon bør brukes. Dersom brekninger inntreffer innen 3-4 timer etter tablettinntak, bør en ny tablett (erstatningstablett) tas så snart som mulig. Den nye tabletten bør, om mulig, tas innen 12 timer etter vanlig tid for tablettinntak.

Hvis det går mer enn 12 timer, gjelder rådene om glemte tabletter i pkt. 4.2. Hvis kvinnen ikke ønsker å endre sin vanlige tabletrutine, bør hun ta de ekstra tablettene fra et annet brett.

### **Hvordan utsette en bortfallsblødning**

For å utsette en bortfallsblødning, kan kvinnen fortsette med et nytt brett med Rubira uten å ta placebotablettene fra det inneværende brettet. Utsettelsen kan fortsette så lenge som ønskelig, inntil slutten på det andre brettet. I løpet av denne tiden kan kvinnen oppleve gjennombruddsblødning eller sporblødning. Regelmessig inntak av Rubira gjenopptas etter den vanlige 7-dagers perioden med placebotabletter.

For å flytte bortfallsblødningen til en annen ukedag enn den kvinnen er vant til med den nåværende rutinen, kan hun rådes til å forkorte perioden med placebotabletter med så mange dager som hun ønsker. Jo kortere perioden er, desto høyere er risikoen for at hun ikke får en bortfallsblødning, men kan oppleve gjennombruddsblødning og sporblødning i løpet av det neste brettet (akkurat som når hun utsetter en bortfallsblødning).

### **Pediatrisk populasjon**

Rubira er kun indisert etter menarke. Ut fra epidemiologiske data som er innhentet fra mer enn 2000 unge jenter under 18 år, er det ingen data som tyder på at sikkerhet og effekt i denne aldersgruppen er ulik det som er kjent for kvinner over 18 år.

#### Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler skal ikke brukes ved følgende tilstander. Dersom noen av disse tilstandene oppstår for første gang under bruk av kombinasjonspiller, må produktet seponeres umiddelbart.

- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme
  - Venøs tromboembolisme – nåværende venøs tromboembolisme (på antikoagulerende midler) eller tidligere (f.eks. dyp venøs trombose eller lungeemboli)
  - Kjent arvet eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, f.eks. APC-resistens (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
  - Omfattende kirurgi med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
  - En høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelsen av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme
  - Arteriell tromboembolisme – nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. myokardinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris)
  - Cerebrovaskulær sykdom – nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk angrep, TIA)
  - Kjent arvet eller tilegnet predisposisjon for arterielle tromboembolisme, for eksempel hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter)
  - Tidligere migræne med fokale nevrologiske symptomer
  - En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere enn én risikofaktor (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelse av én alvorlig risikofaktor som:
    - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
    - alvorlig hypertensjon
    - alvorlig dyslipoproteinemi
- Pankreatitt, nåværende eller tidligere i sykehistorien, hvis dette er assosiert med alvorlig hypertriglyceridemi
- Nåværende eller tidligere alvorlig leversykdom, så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er tilbake til normalt
- Alvorlig eller akutt nyresvikt
- Tidligere eller nåværende levertumorer (benigne eller maligne)
- Kjent eller mistenkt malignitet som påvirkes av kjønns hormoner (dvs. genitalia eller mammae)
- Udiagnostisert vaginalblødning

- Overfølsomhet overfor virkestoffene levonorgestrel, etinyløstradiol eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Samtidig bruk av legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Advarsler

- Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene som er nevnt over, er til stede, må Rubiras egnethet diskuteres med kvinnen.
- Ved forverring eller første forekomst av noen av disse tilstandene eller risikofaktorer skal kvinnen kontakte legen sin. Legen skal da avgjøre om bruk av Rubira skal seponeres.
- Ved tilfeller av mistenkt eller bekreftet venøs tromboembolisme eller arteriell tromboembolisme, skal bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler seponeres. Ved tilfeller der behandling med antikoagulanter er igangsatt skal passende alternative prevensjonsmetoder initieres på grunn av antikoagulantbehandlingens teratogenisitet (kumariner).

##### Sirkulatoriske sykdommer

##### Risiko ved venøs tromboembolisme

Bruk av alle typer kombinerte hormonelle prevensjonsmidler innebærer økt risiko for venøs tromboembolisme sammenlignet med ingen bruk. **Produkter som inneholder levonorgestrel, norgestimant eller noretisteron er forbundet med lavest risiko for venøs tromboembolisme. Andre produkter som Rubira kan ha opptil to ganger så høy risiko for venøs tromboembolisme. Beslutningen om å bruke andre produkter enn de med lavest risiko for venøs tromboembolisme må kun tas etter å ha diskutert dette med kvinnen for å sikre at hun forstår risikoen for venøs tromboembolisme med Rubira, hvordan nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at risikoen for venøs tromboembolisme er høyest det første året. Dokumentasjon viser også at risikoen er økt når bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler gjenopptas etter en pause på 4 uker eller mer.**

Hos kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og som ikke er gravide, vil cirka 2 av 10 000 utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Hos hver enkelt kvinne kan imidlertid risikoen være langt høyere avhengig av underliggende risikofaktorer (se under).

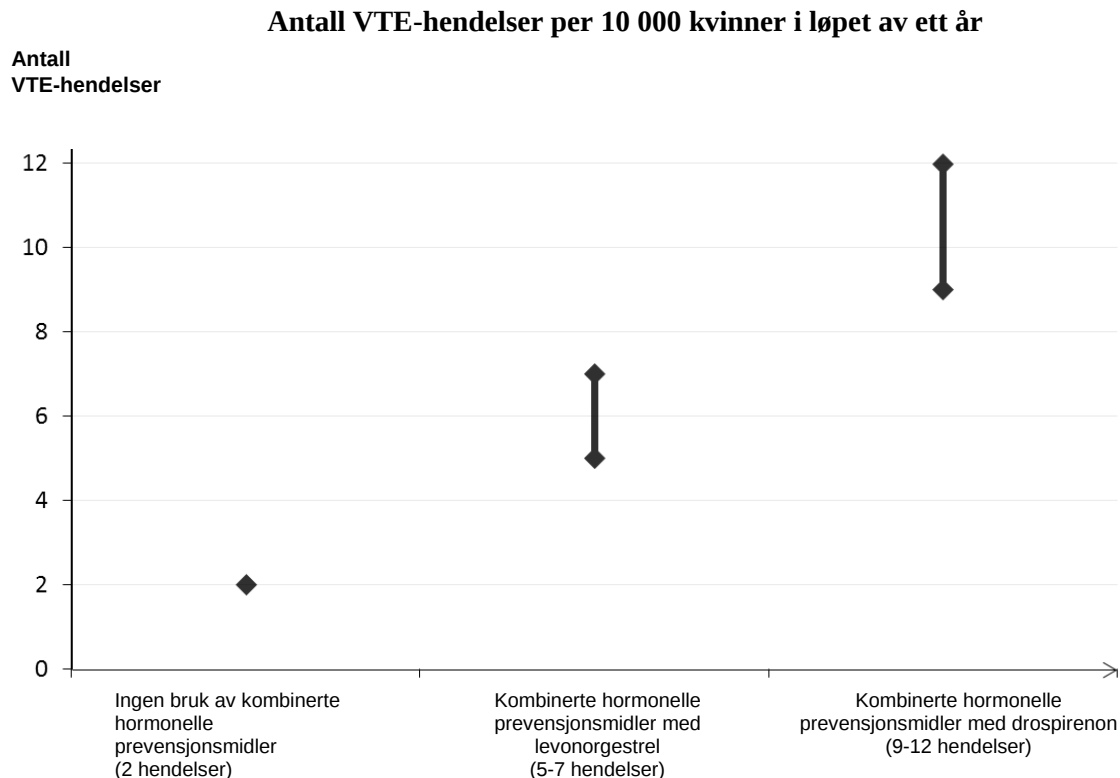
Det er anslått at ca. 9-12<sup>1</sup> av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder drospirenon, vil utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Til sammenligning er det cirka 6<sup>2</sup> kvinner ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel.

I begge situasjonene er antall tilfeller av venøs tromboembolisme per år lavere enn antallet som er forventet ved graviditet eller i post partum-perioden.

Venøs tromboembolisme kan være dødelig i 1-2 % av tilfellene.

<sup>1</sup> Disse insidensene ble estimert ut fra alle de epidemiologiske studiedataene ved bruk av relativ risiko for de ulike produktene sammenlignet med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel.

<sup>2</sup> Midtpunktet i området 5–7 per 10 000 kvinner/år basert på relativ risiko for kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel versus ingen bruk på cirka 2,3- til 3,6



I ekstremt sjeldne tilfeller er det rapportert at trombose har inntruffet i andre blodårer, f.eks. i vener og arterier i leveren, mesenteriet, nyrer eller i retina hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

### **Risikofaktorer for venøs tromboembolisme**

Risiko for komplikasjoner ved venøs tromboembolisme hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan øke betraktelig hos en kvinne med ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis det er flere enn én risikofaktor til stede (se tabell).

Rubira er kontraindisert hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor som gir henne høy risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at økt risiko er større enn summen av de enkelte faktorene – i slike tilfeller må kvinnens totalrisiko for venøs tromboembolisme vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

**Tabell: Risikofaktorer for venøs tromboembolisme**

| Risikofaktor                                               | Kommentar                         |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m <sup>2</sup> ) | Økt BMI gir vesentlig økt risiko. |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Dette er spesielt viktig å vurdere dersom andre risikofaktorer også er til stede.                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Langvarig immobilisering , omfattende kirurgi, all kirurgi som omfatter bein eller bekken, nevrokirurgi eller store traumer<br><br>Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise >4 timer kan også være en risikofaktor for venøs tromboembolisme, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer | I slike situasjoner anbefales det å seponere bruk av plaster/p-pille/ring (minst 4 uker før eventuell elektiv kirurgi) og ikke gjenoppta bruk før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Andre prevensjonsmetoder skal brukes for å unngå utilsiktet graviditet.<br><br>Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Rubira ikke er seponert i forkant. |
| Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder)                                                                                                                                                                        | Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas                                                                                                                                                                                               |
| Andre medisinske tilstander forbundet med venøs tromboembolisme                                                                                                                                                                                                                                         | Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom                                                                                                                                                                                                 |
| Høy alder                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Spesielt eldre enn 35 år                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Det er ikke enighet om hvorvidt den mulige rollen åreknuter og overfladisk tromboflebitt har i forbindelse med forverring av venøs trombose.

Økt risiko for tromboembolisme ved graviditet og spesielt de første seks ukene av post-partum-perioden må vurderes (for informasjon om “Fertilitet, graviditet og amming” se pkt. 4.6).

### **Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venøs trombose og lungeemboli)**

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på dyp venøs trombose kan omfatte:

- unilateral hevelse i beinet og/eller foten eller langs en vene i beinet
- smerte eller ømhet i beinet som kun merkes i oppreist stilling eller under gange
- økt varmfølelse i det aktuelle beinet. Rød eller misfarget hud på beinet.

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

- plutselig, og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterk brystsmerte
- alvorlig, lett hodepine eller svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme.

Noen av disse symptomene (f.eks. kortpustethet og hoste) er ikke-spesifikke og kan mistolkes som vanlige eller mindre alvorlige hendelser (f.eks. luftveisinfeksjoner).

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan omfatte: plutselig smerte, hevelse og lett blå misfarging av en ekstremitet.

Dersom okklusjon forekommer i øyet, kan symptomene strekke seg fra tåkesyn uten smerter til utvikling av synstap. I enkelte tilfeller kan synstap oppstå nesten umiddelbart.

### **Risiko for arteriell tromboembolisme**

Epidemiologiske studier har vist at bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk angrep, slag). Arteriell tromboembolisme hendelser kan være dødelig.

### **Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme**

Hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker risiko for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller en cerebrovaskulær hendelse dersom risikofaktorer (se tabell) er til stede. Rubira er kontraindisert dersom en kvinne har én alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for arteriell tromboembolisme som gir henne høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Dersom en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at den økte risikoen er større enn summen av enkeltfaktorene – i slike tilfeller bør totalrisiko vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

**Tabell: Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme**

| <b>Risikofaktor</b>                                                 | <b>Kommentar</b>                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Høy alder                                                           | Spesielt eldre enn 35 år                                                                                                                                                                                       |
| Røyking                                                             | Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.<br>Kvinner over 35 år som fortsetter å røyke, bør sterkt oppfordres til å bruke andre prevensjonsmetoder. |
| Hypertensjon                                                        |                                                                                                                                                                                                                |
| Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m <sup>2</sup> )          | Økt BMI gir vesentlig økt risiko<br>Dette er spesielt viktig å vurdere dersom andre risikofaktorer også er til stede                                                                                           |
| Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller | Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å                                                                                                    |

|                                                                        |                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder).     | bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas                                                                                                                                                          |
| Migrene                                                                | Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene under bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være prodormal for en cerebrovaskulær hendelse) kan være en grunn til umiddelbar seponering |
| Andre medisinske tilstander forbundet med negative vaskulære hendelser | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og forkammerflimmer, dyslipoproteinanemi og systemisk lupus erythematosus.                                                                       |

### **Symptomer på arteriell tromboembolisme**

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svekkelse i ansiktet, armen eller beinet, spesielt på én side av kroppen
- plutselige vanskeligheter med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller å forstå
- plutselige problemer med å se på det ene eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall.

Forbigående symptomer antyder at hendelsen er et transitorisk iskemisk attack (TIA).

Symptomer på myokardinfarkt kan omfatte:

smerte, ubehag, følelse av trykk, tyngde, press eller fullhet i brystet, armen eller under brystbeinet

- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen, magen
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesproblemer eller kvelningsfølelse
- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svekkelse, angst eller kortpustethet
- raske eller uregelmessige hjerteslag.

### **Tumorer**

Det har blitt rapportert en økt risiko for livmorhalskreft hos langtidsbrukere av kombinasjonspiller (> 5 år) i noen epidemiologiske studier, men det er fortsatt uenighet om i hvilken grad dette funnet er knyttet til konfunderende effekter av seksuell adferd og andre faktorer som human papillomavirus (HPV).

En metaanalyse av 54 epidemiologiske studier viste at det var en liten økning i relativ risiko (RR=1,24) for å få diagnosen brystkreft hos kvinner som bruker kombinasjonspiller. Denne økte risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter at kombinasjonspillen er seponert. Fordi brystkreft er sjelden hos kvinner under 40 år, er det økte antallet brystkreftdiagnoser hos nåværende og tidligere brukere av kombinasjonspiller liten i forhold til den totale risikoen for brystkreft. Disse studiene beviser ikke kausalitet. Det observerte mønsteret for økt risiko kan skyldes tidligere diagnostisering av brystkreft hos brukere av kombinasjonspiller, de biologiske effektene av kombinasjonspiller eller en kombinasjon av begge deler. Brystkreft som er diagnostisert hos kvinner som har brukt kombinasjonspiller synes å være mindre klinisk fremskreden enn kreft diagnostisert hos ikke-brukere.

I sjeldne tilfeller har benigne levertumorer og, enda sjeldnere, maligne levertumorer blitt rapportert hos brukere av kombinasjonspiller. I enkelte tilfeller har disse svulstene ført til livstruende, intraabdominale

blødninger. En levertumor bør vurderes som differensialdiagnose ved alvorlig smerte i øvre abdomen, forstørret lever eller tegn til intraabdominal blødning hos kvinner som tar kombinasjonspiller.

Ved bruk av høydose kombinasjonspiller (50 mikrogram etinyløstradiol) reduseres risikoen for endometrie- og ovariekreft. Hvorvidt dette også gjelder for lavdose kombinasjonspiller gjenstår å bli bekreftet.

### **Andre tilstander**

Progestinkomponenten i Rubira er en aldosteronantagonist med kaliumsparende egenskaper. I de fleste tilfeller forventes det ingen økning i kaliumnivået. I en klinisk studie ble det imidlertid observert en svak, men ikke signifikant økning i kaliumnivået ved inntak av drospirenon hos noen pasienter som hadde mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon og samtidig brukte kaliumsparende legemidler. Det anbefales derfor å måle serumkaliumnivået i løpet av første behandlingssyklus hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon og et kaliumnivå i øvre referanseområde, og særlig ved samtidig bruk av kaliumsparende legemidler. Se også pkt 4.5

Kvinner med hypertriglyceridemi, eller en familieanamnese på dette, kan ha økt risiko for pankreatitt ved bruk av kombinasjonspiller.

Selv om det er rapportert små økninger i blodtrykket hos mange kvinner som bruker kombinasjonspiller, er klinisk relevant økning sjelden. Kun i disse sjeldne tilfellene er det nødvendig å avbryte behandlingen med kombinasjonspillen umiddelbart. Dersom konstant forhøyet blodtrykk eller en signifikant økning i blodtrykket ikke responderer adekvat på antihypertensiv behandling hos kvinner med preeksisterende hypertensjon som bruker kombinasjonspiller, må kombinasjonspillene seponeres. Hvis det ansees forsvarlig, kan behandlingen startes opp igjen hvis normotensive verdier kan oppnås med antihypertensiv behandling.

Følgende tilstander har blitt rapportert å forekomme eller forverres både ved graviditet og ved bruk av kombinasjonspiller, men en sammenheng med bruk av kombinasjonspiller er ikke påvist: gulsott og/eller kløe relatert til cholestase, gallestein, porfyri, systemisk lupus erytematosus, hemolytisk uremisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis, otoskleroserelatert hørselstap.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet og ervervet angioødem.

Akutt eller kronisk forstyrrelse av leverfunksjonen kan gjøre det nødvendig å seponere kombinasjonspillen til leverfunksjonsverdiene blir normale. Ved tilbakefall av kolestatisk gulsott og/eller kolestaserelatert pruritus, som tidligere har forekommet under graviditet eller ved tidligere bruk av kjønnssteroider, bør kombinasjonspiller seponeres.

Selv om kombinasjonspillen kan ha en viss effekt på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, er det ingen ting som tyder på at det er nødvendig å endre behandlingsregimet hos diabetikere som bruker lavdoserte kombinasjonspiller (<0,05 mg etinyløstradiol). Kvinner med diabetes må imidlertid overvåkes nøye, særlig ved oppstart av kombinasjonspiller.

Forverring av endogen depresjon, epilepsi, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt er rapportert ved bruk av kombinasjonspiller.

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord.

Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

Kloasma kan forekomme, særlig hos kvinner som tidligere har hatt kloasma gravidarum. Kvinner med tendens til kloasma bør unngå soleksponering og ultrafiolett stråling mens de tar kombinasjonspiller.

### **Medisinsk undersøkelse/konsultasjon**

Før igangsetting eller gjenopptak av Rubira skal det foretas en fullstendig medisinsk anamnese (inkludert familiehistorie) og graviditet skal utelukkes. Blodtrykket skal måles, og en fysisk undersøkelse skal utføres veiledet av kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4). Det er viktig å gjøre kvinnen oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risiko ved bruk av Rubira sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomer på venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme, kjente risikofaktorer og tiltak dersom trombose mistenkes.

Kvinnen skal også oppfordres i å lese pakningsvedlegget nøye og følge rådene som gis. Hyppighet og type undersøkelser skal være basert på etablerte kliniske retningslinjer og tilpasses den enkelte kvinne.

Kvinnen bør informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke gir beskyttelse mot HIV-infeksjoner (AIDS) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

### **Redusert effekt**

Effekten til kombinasjonspiller kan være redusert i tilfeller av uteglemte tabletter (se pkt. 4.2), ved gastrointestinale forstyrrelser som oppkast eller alvorlig diaré (se pkt. 4.2) eller samtidig bruk med andre legemidler (se pkt. 4.5).

### **Redusert sykluskontroll**

Uregelmessige blødninger (sporbåndning eller gjennombruddsblødning) kan forekomme med alle kombinasjonspiller, særlig i løpet av de første månedene. Derfor er vurdering av eventuell uregelmessig blødning kun relevant etter en tilvenningsperiode på omtrent tre sykluser.

Hvis blødningsforstyrrelsene vedvarer eller begynner etter tidligere regelmessige sykluser, bør ikke-hormonell årsak vurderes og adekvate diagnostiske tiltak settes inn for å utelukke malignitet eller svangerskap. Dette kan inkludere utskrapning.

Hos noen kvinner kommer det ingen bortfallsblødning i perioden med placebotabletter. Hvis kombinasjonspillen er tatt i henhold til retningslinjene i pkt. 4.2, er det lite sannsynlig at kvinnen er gravid. Hvis kombinasjonspillen ikke er tatt i henhold til disse retningslinjene før den første uteblitte bortfallsblødningen, eller dersom to bortfallsblødninger uteblir, må graviditet utelukkes før man fortsetter med kombinasjonspillen.

### **Laktose**

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

### **Natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjert tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Merk: Foreskrivningsinformasjonen for samtidige legemidler må konsulteres for å identifisere potensielle interaksjoner.

- Andre legemidlers effekt på Rubira

Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale enzymer, noe som kan gi økt clearance av kjønnshormoner og som kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller gi nedsatt prevensjonseffekt.

### Behandling

Enzyminduksjon kan sees allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon sees vanligvis innen få uker. Etter at behandlingen er avsluttet kan enzyminduksjonen vedvare i ca. 4 uker.

### Korttidsbehandling

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler bør midlertidig bruke en barrieremetode eller annen prevensjon i tillegg til kombinasjons-p-pillen. Barrieremetoden må benyttes så lenge samtidig behandling med legemidlet pågår og i 28 dager etter at dette er seponert. Dersom behandlingen med legemidlet fortsetter etter at alle de aktive tablettene i pakningen med kombinasjons-p-pillene er tatt, bør neste pakning med kombinasjons-p-piller startes med én gang uten den vanlige tablettfrie perioden..

### Langtidsbehandling

Hos kvinner som får langtidsbehandling med hepatiske enzyminduserende virkestoffer anbefales en annen pålitelig, ikke-hormonell prevensjon.

Det er rapportert om følgende interaksjoner i faglitteraturen:

*Substanser som gir økt clearance av kombinasjons-p-piller (reduserer effekten av kombinasjons-p-piller ved enzyminduksjon), f.eks.:*

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin og legemidlene ritonavir, nevirapin og efavirenz mot HIV, og muligens også felbamat, griseofulvin, oksarbazepin, topiramat og preparater som inneholder prikkperikum (johannesurt/*Hypericum perforatum*).

*Substanser med ulike effekter på clearance av kombinasjons-p-piller:*

Samtidig administrering av kombinasjons-p-piller med HIV-proteasehemmere og ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere, inkludert kombinasjoner med hemmere av hepatitt C-virus (HCV), kan gi økte eller reduserte plasmakonsentrasjoner av østrogen eller progestiner. I enkelte tilfeller kan nettoeffekten av disse endringene være klinisk relevante.

Forskrivningsinformasjon for HIV/HCV-legemidler som brukes samtidig skal derfor konsulteres for å identifisere mulige interaksjoner og andre relaterte anbefalinger. I tvilstilfeller skal en barrieremetode benyttes i tillegg hos kvinner som får behandling med en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer.

*Substanser som reduserer clearance av kombinerte orale kontraseptiva (enzymhemmere):*

Den kliniske relevans av potensielle interaksjoner med enzymhemmere er ikke kjent.

Samtidig administrering av sterke CYP3A4-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonen av østroget eller progestinet eller begge deler.

I en studie med gjentatt dosering av en kombinasjon av drospirenon (3 mg/dag) og etinyløstradiol (0,02 mg/dag), førte samtidig administrering av den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol i 10 dager, til 2,7 ganger og 1,4 ganger høyere AUC(0-24 t) for henholdsvis drospirenon og etinyløstradiol.

Det er vist at etorikoksib-doser på 60 til 120 mg/dag gir henholdsvis 1,4 til 1,6 ganger høyere plasmakonsentrasjon av etinyløstradiol når det tas samtidig med hormonell kombinasjonsprevensjon som inneholder 0,035 mg etinyløstradiol.

- Effekten av Rubira på andre legemidler

Kombinerte orale prevensjonsmidler kan påvirke metabolismen av andre virkestoffer. Derfor kan plasma- og vevskonsentrasjonen enten øke (f.eks. cyklosporin) eller reduseres (f.eks. lamotrigin).

På bakgrunn av in vivo interaksjonsstudier med frivillige kvinner som brukte omeprazol, simvastatin eller midazolam som markørsubstrat, er det usannsynlig at det forekommer en klinisk relevant interaksjon mellom drospirenon i doser på 3 mg og cytokrom P450-mediert metabolisme av andre virkestoffer.

Kliniske data tyder på at etinyløstradiol hemmer clearance av CYP1A2-substrater og fører til en svak (f.eks. teofyllin) eller moderat (f.eks. tizanidin) økning av deres plasmakonsentrasjon.

- Farmakodynamiske interaksjoner

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-infeksjoner (HCV) med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, forekom forhøyede transaminaser (ALAT), som var høyere enn 5 ganger den øvre normalgrensen (ULN), signifikant hyppigere blant kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, som for eksempel kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Forhøyede ALAT-verdier er også observert med legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.3) hos kvinner som brukte legemidler med ethinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Kvinner som bruker Rubira må derfor bytte til en alternativ prevensjonsmetode (f.eks. minipille eller ikke-hormonell prevensjon) før oppstart av behandling med disse kombinasjonsbehandlingene. Kvinnen kan begynne å bruke Rubira igjen 2 uker etter fullført behandling med disse kombinasjonsbehandlingene.

Hos pasienter uten nedsatt nyrefunksjon, har samtidig bruk av drospirenon og ACE-hemmere eller NSAIDs ikke vist noen signifikant virkning på serumkalium. Imidlertid er samtidig bruk av Rubira og aldosteronantagonister eller kaliumsparende diuretika ikke undersøkt. I dette tilfelle bør serumkalium måles i den første behandlingssyklusen. Se også pkt 4.4

- Andre typer interaksjoner

#### Laboratorieundersøkelser

Bruk av antikonsepsjonssteroider kan påvirke resultatene av visse laboratorietester, inkludert biokjemiske parametre for leverfunksjon, thyroidea, binyre og nyrefunksjon, plasmanivå av (transport-) proteiner, for eksempel kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoproteinfraksjoner, parametre for karbohydratomsetning i blodet og parametre for koagulasjon og fibrinolyse. Endringene ligger vanligvis innenfor normalområdet. Drospirenon forårsaker en økning i plasmareninaktivitet og plasmaaldosteron induert av dens svake antimineralokortikoidaktivitet.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Rubira er ikke indisert ved graviditet.

Dersom kvinnen blir gravid under bruk av Rubira, skal preparatet seponeres umiddelbart. Omfattende epidemiologiske studier har verken vist noen økt risiko for fosterskade hos barn født av kvinner som brukte kombinasjonspiller før svangerskap, eller noen teratogen effekt når kombinasjonspiller er tatt uforvarende under svangerskap.

Dyrestudier har vist uønskede virkninger under graviditet og amming (se pkt. 5.3). Basert på disse dyredata kan uønskede virkninger som skyldes hormonvirkningen av de aktive stoffene ikke utelukkes. Generell erfaring med kombinasjonspiller under graviditet gir imidlertid ingen bevis for uønskede effekter hos mennesker.

Tilgjengelige data om bruk av drospirenone/ethinylestradiol i løpet av svangerskap er for begrenset til at det er mulig å komme med konklusjoner om negative virkninger av Rubira på svangerskap, fosterets helse eller det nyfødte barnet. Ingen relevante epidemiologiske data er tilgjengelige per i dag.

Økt risiko for venøs tromboembolisme i løpet av post partum-perioden bør tas i betraktning når bruk av Rubira gjenopptas etter fødsel (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Amming

Amming kan påvirkes av kombinasjonspiller, da de kan redusere mengden og endre sammensetningen av morsmelken. Bruk av kombinasjonspiller bør derfor ikke anbefales før ammingen er fullstendig avsluttet. Små mengder av prevensjonssteroider og/eller metabolitter kan skilles ut i morsmelken. Disse mengdene kan påvirke barnet.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ingen effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner har vært observert hos brukere av kombinasjonspiller.

## **4.8 Bivirkninger**

For mer informasjon om alvorlige bivirkninger hos brukere av kombinasjons-p-piller, se pkt. 4.4.

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av Rubira.

| System organklasse                                                       | Hyppighet av bivirkninger                                                                                                             |                                               |                                                                            |                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                          | Vanlig                                                                                                                                | Mindre vanlig                                 | Sjeldne                                                                    | Ikke kjent:<br>(kan ikke<br>estimeres ut<br>ifra<br>tilgjengelige<br>data) |
|                                                                          | (≥1/100 til < 1/10)                                                                                                                   | (≥1/1000 til<br><1/100)                       | (≥1/10 000 til <<br>1/1000)                                                |                                                                            |
| <b>Forstyrrelser i<br/>immunsystemet</b>                                 |                                                                                                                                       |                                               | Hypersensitivitet<br>Astma                                                 | Forverring av<br>symptomer på<br>hereditært og<br>ervert<br>angioødem      |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                                             | Depresjon                                                                                                                             | Økt libido<br>Nedsatt libido                  |                                                                            |                                                                            |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                            | Hodepine                                                                                                                              |                                               |                                                                            |                                                                            |
| <b>Sykdommer i øre og<br/>labyrint</b>                                   |                                                                                                                                       |                                               | Hypakusi                                                                   |                                                                            |
| <b>Karsykdommer</b>                                                      | Migrene                                                                                                                               | Hypertensjon<br>Hypotensjon                   | Venøs<br>tromboembolisme<br>(VTE)<br>Arteriell<br>tromboembolisme<br>(ATE) |                                                                            |
| <b>Gastrointestinale<br/>sykdommer</b>                                   | Kvalme                                                                                                                                | Oppkast<br>Diaré                              |                                                                            |                                                                            |
| <b>Hud- og<br/>underhudssykdommer</b>                                    |                                                                                                                                       | Akne<br>Eksem<br>Pruritus<br>Alopesi          | Erythema nodosum<br>Erythema multiforme                                    |                                                                            |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer<br/>og brystsykdommer</b>                    | Menstruasjonsforstyrrelser<br>Intermenstruell<br>blødning<br>Smerte i brystene<br>Brystømhet<br>Utflod<br>Vulvovaginal<br>candidiasis | Forstørrede bryster<br>Vaginal infeksjon      | Brystutsondring                                                            |                                                                            |
| <b>Generelle lidelser og<br/>reaksjoner på<br/>administrasjonsstedet</b> |                                                                                                                                       | Væskeretensjon<br>Vektøkning<br>Vektreduksjon |                                                                            |                                                                            |

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert myokardinfarkt, slag, såkalt transitorisk iskemisk attack, venøs trombose og lungeemboli er observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, for flere detaljer se pkt. 4.4.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert hos kvinner som bruker kombinasjonspiller, som er diskutert i pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler:

- Venøse tromboemboliske tilstander
- Arterielle tromboemboliske tilstander
- Hypertensjon
- Levertumorer
- Inntreden og forverring av tilstander som ikke er sikkert assosiert med bruk av kombinasjonspiller: Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, epilepsi, uterine myomer, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hemolytisk uremisk syndrom, cholestatisk ikterus  
Kloasma
- Akutt eller kronisk forstyrrelse av leverfunksjonen kan gjøre det nødvendig å seponere kombinasjonspillen til leverfunksjonsverdiene blir normale
- Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet og ervervet angioødem.

Frekvensen av diagnostisert brystkreft er litt økt blant brukere av kombinasjonspiller. Siden brystkreft er sjelden hos kvinner under 40 år, er den økte forekomsten liten i forhold til den totale risiko for brystkreft. Kausaliteten ved bruk av kombinasjonspiller er ukjent. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.3 og 4.4.

#### *Interaksjoner*

Gjennombruddsblødninger og/eller nedsatt prevensjonseffekt kan oppstå som følge av interaksjoner med andre legemidler (enzyminduktorer) og orale prevensjonsmidler (se pkt. 4.5).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **4.9 Overdosering**

Det foreligger ingen erfaring med overdose av Rubira. På grunnlag av generell erfaring med kombinert peroral prevensjon, kan følgende symptomer muligens forekomme i slike tilfeller: kvalme, oppkast og hos unge jenter; svak vaginalblødning. Det finnes ingen antidoter og behandlingen er symptomatisk.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Progesteroner og østrogener, faste kombinasjoner.  
ATC kode: G03AA12.

Pearl-indeks for metodesvikt: 0,09 (øvre to-sidig 95 % konfidensintervall: 0,32).

Total Pearl-indeks (metodesvikt + pasientsvikt): 0,57 (øvre to-sidig 95 % konfidensintervall: 0,90).

Antikonsepsjonseffekten til Rubira er basert på et samspill av en rekke faktorer. De viktigste er hemming av eggøsning og endringer i endometriet.

Rubira er et kombinert peroralt prevensjonsmiddel med etinyløstradiol og progestogenet drospirenon. I terapeutisk dose har drospirenon også antiandrogene og milde antimineralokortikoide egenskaper. Den har ingen østrogen, glukokortikoid eller antiglukokortikoid aktivitet. Dette gir drospirenon en farmakologisk profil som ligner mye på det naturlige hormonet progesteron.

Det er indikasjoner fra kliniske studier på at de svake antimineralokortikoide egenskapene til etinyløstradiol/drospirenon forårsaker en svak antimineralokortikoid effekt.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### **Drospirenon**

#### Absorpsjon

Peroralt administrert drospirenon absorberes raskt og nesten fullstendig. Maksimalkonsentrasjoner av aktive substanser i serum på omtrent 38 ng/ml nås omtrent 1-2 timer etter en enkel dose. Biotilgjengeligheten ligger mellom 76 og 85 %. Samtidig inntak av mat har ingen virkning på biotilgjengeligheten av drospirenon.

#### Distribusjon

Etter peroral administrasjon vil serum drospirenonnivå reduseres med terminal halveringstid på 31 timer. Drospirenon bindes til serum albumin, og bindes ikke til kjønns hormonbindende globulin (SBHG) eller kortikoidbindende globulin (CBG). Kun 3 – 5 % av total serumkonsentrasjon av aktiv substans finnes som fritt steroid. Den etinyløstradiolinduserte økningen i SBHG påvirker ikke serumproteinbindingen av drospirenon. Gjennomsnittlig tilsynelatende volumdistribusjon av drospirenon er  $3,7 \pm 1,2$  liter/kg.

#### Biotransformasjon

Drospirenon metaboliseres i stor grad etter peroral administrasjon. De viktigste metabolittene i plasma er syreformen av drospirenon, som dannes ved åpning av laktonringen og 4,5 dihydro-drospirenon-3-sulfat, dannet ved reduksjon og påfølgende sulfatering. Drospirenon gjennomgår også oksidativ metabolisme som katalyseres av CYP3A4.

*In vitro* kan drospirenon være en svak til moderat hemmer av cytokrom P450-enzymene CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4.

#### Eliminasjon

Metabolsk clearancerate for drospirenon i serum er  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenon skilles ut kun i svært små mengder i uendret form. Metabolittene til drospirenon skilles ut i avføring og urin ved en utskillelsesrate på omtrent 1,2 til 1,4. Halveringstiden for metabolittutskillelsen i urin og feces er omtrent 40 timer.

#### Steady-state

I løpet av en behandlingssyklus, nås maksimal steady-state serumkonsentrasjoner av drospirenon på ca. 70 ng/ml etter ca. 8 dager med behandling. Serumnivåer av drospirenon akkumulerte med en faktor på ca. 3 som en konsekvens av ratio mellom terminal halveringstid og doseringsintervall.

#### Spesielle pasientpopulasjoner

*Effekt av nedsatt nyrefunksjon*

Steady-state serumdrosipirenonnivå hos kvinner med mild nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance CLcr 50-80 ml/min) kunne sammenlignes med kvinner med normal nyrefunksjon. Serumdrosipirenonnivå var gjennomsnittlig 37 % høyere hos kvinner med moderat nedsatt nyrefunksjon (CLcr 30-50 ml/min) sammenlignet med kvinner med normal nyrefunksjon. Drosipirenonbehandling var også godt tolerert av kvinner med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Drosipirenonbehandling viste ingen klinisk signifikant påvirkning på serumkalium-konsentrasjonen.

#### *Effekt av nedsatt leverfunksjon*

I en enkeltdosestudie var peroral clearance (CL/F) redusert med omtrent 50 % hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Den observerte reduksjonen i drosipirenonclearance hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon forårsaket ingen tilsynelatende forskjell når det gjaldt serumkaliumkonsentrasjon. Selv ved diabetes og samtidig behandling med spironolakton (to faktorer som kan predisponere pasienten for hyperkalemi), ble det ikke observert økning i serumkalium over øvre grense for normalområdet. En kan konkludere med at drosipirenon er godt tolerert av pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B).

#### *Etniske grupper*

Det er ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken for drosipirenon eller etinyløstradiol mellom japanske og kaukasiske kvinner.

### **Etinyløstradiol**

#### Absorpsjon

Peroralt administrert etinyløstradiol absorberes raskt og fullstendig. Etter administrasjon av 30 mikrogram vil peak plasmakonsentrasjon på 100 pikogram/ml nås innen 1-2 timer etter inntak. Etinyløstradiol gjennomgår stor first-pass effekt, som viser store individuelle variasjoner. Den absolutte biotilgjengeligheten er på om lag 45 %.

#### Distribusjon

Etinyløstradiol har et tilsynelatende distribusjonsvolum på 5 liter/kg og plasmaproteinbinding er på om lag 98 %. Etinyløstradiol fremmer den hepatiske syntesen av SHBG og CBG. Under behandling med 30 mikrogram etinyløstradiol øker plasmakonsentrasjonen av SHBG fra 70 til ca. 350 nanomol/l. Små mengder etinyløstradiol utskilles i morsmelk (0,2 % av dosen).

#### Biotransformasjon

Etinyløstradiol gjennomgår betydelig tarm- og førstepassasje-metabolisering. Etinyløstradiol blir hovedsakelig metabolisert ved aromatisk hydroksylering, men det dannes et bredt spekter av hydroksylerte og metylerte metabolitter, som foreligger som frie metabolitter og som konjugater med glukuronider og sulfat. Den metabolske clearance av etinyløstradiol er ca. 5 ml/min/kg.

In vitro er etinyløstradiol en reversibel hemmer av CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2 samt en mekanismebasert hemmer av CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

#### Eliminasjon

Etinyløstradiol utskilles så godt som ikke i uendret form. Etinyløstradiolmetabolittene utskilles ved en urin til biliær-ratio på 4:6. Halveringstiden for metabolittutskillelsen er på rundt en dag. Halveringstiden for utskillelsen er 20 timer.

#### Steady-state

Steady-state nås i andre halvdel av behandlingssyklusen og serumnivåer av etinyløstradiol akkumuleres med en faktor på omtrent 1,4 til 2,1.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos forsøksdyr var virkningen av drospirenon og etinyløstradiol begrenset til de som er assosiert med kjente farmakologiske virkninger. Reproduksjonstoksikologiske studier viste embryo- og fosterskader, hvilke anses å være artspesifikke. Ved eksponering for drospirenon doser som overgikk det som forekommer hos brukere av Rubira, ble det sett virkninger på kjønnsdifferensiering hos rottefoster, men ikke hos aper.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

#### Aktive tabletter (gule tabletter)

##### Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Stivelse, pregelatinisert (mais)

Krysspovidon

Povidon

Polysorbat 80

Magnesiumstearat

##### Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum

Gult jernoksid (E172)

#### Placebotabletter (hvite tabletter):

##### Tablettkjerne:

Laktose, vannfri

Povidon

Magnesiumstearat

##### Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

#### **6.5      Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakninger med aluminium gjennomtrykksfolie og PVC/PVDC film.

Pakningsstørrelse:

1 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 aktive tabletter pluss 7 placebotabletter)  
2 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 aktive tabletter pluss 7 placebotabletter)  
3 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 aktive tabletter pluss 7 placebotabletter)  
6 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 aktive tabletter pluss 7 placebotabletter)  
13 x 28 filmdrasjerte tabletter (21 aktive tabletter pluss 7 placebotabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6      Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7.            INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 København S  
Danmark

### **8.            MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)**

08-5715

### **9.            DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.04.2011  
Dato for siste fornyelse: 02.07.2014

### **10.          OPPDATERINGSDATO**

15.12.2022