

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rubira 0,03 mg/3 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Keltaiset (vaikuttavaa ainetta sisältävät) tabletit:

Yksi tabletti sisältää 0,03 mg etinyliestradiolia ja 3 mg drospirenonia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 58,9 mg laktoosimonohydraattia.

Valkoiset lumetabletit:

Tabletti ei sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 89,5 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteiset tabletit.

Vaikuttavia aineita sisältävät tabletit: keltaiset, pyöreät, kalvopäällysteiset tabletit

Lumetabletit: valkoiset, pyöreät kalvopäällysteiset tabletit.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

Rubira-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Rubira-valmisteen käytön VTE:n riski on verrattuna muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Miten Rubira-tabletteja käytetään

Tabletit otetaan läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä joka päivä suunnilleen samaan aikaan, tarvittaessa pienen nestemäärän kanssa.

Tabletteja otetaan yksi päivässä 28 perättäisen päivän ajan, ilman taukoja. Uusi läpipainopakkaus aloitetaan heti seuraavana päivänä kun edellisen pakkauksen viimeinen tabletti on otettu.

Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti 2-3 päivän kuluttua lumetablettien (läpipainopakkauksen viimeinen tablettirivi) käytön aloittamisesta eikä välttämättä ole päättynyt ennen seuraavan pakkauksen aloittamista.

Miten Rubira-tablettien käyttö aloitetaan

- Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltäneen kuukauden aikana)

Tablettien käyttö aloitetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (= ensimmäinen vuotopäivä).

- Vaihto Rubira-tabletteihin hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytabletti, ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari)

Rubira-tablettien käyttö aloitetaan mieluiten aiemman yhdistelmäehkäisyvalmisteeseen (viimeisen vaikuttavia aineita sisältävän tabletin) ottamista seuraavana päivänä mutta viimeistään tavanomaista tablettitaukoa tai lumetablettijaksoa seuraavana päivänä. Jos käytössä on ollut ehkäisyrenkas tai ehkäisyalaastari, Rubira-tablettien käyttö tulisi aloittaa mieluiten ehkäisyvälineen poistopäivänä mutta viimeistään kun seuraava käyttökerta alkaisi.

- Vaihto Rubira-tabletteihin pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (ehkäisytabletti (minipilleri), injektio, implantaatti) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä (Minipilleristä voidaan siirtyä käyttämään Rubira-tabletteja koska tahansa (implantaatista ja kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektio-päivänä). Kaikissa näissä tapauksissa tulee kuitenkin käyttää lisäehkäisyä jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen tablettipäivän ajan.

- Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita.

- Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen Tablettien käyttö aloitetaan 21-28 vuorokautta synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos tablettien käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee 7 ensimmäisen tablettipäivän aikana käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön varsinaista aloittamista tai odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.
Imetys, ks. kohta 4.6.

Tabletin unohtaminen

Lumetabletit läpipainopakkauksen viimeisellä (neljännellä) rivillä voidaan jättää huomioimatta. Ne tulee kuitenkin hävittää, jotta lumetablettijakso ei pitkity tarpeettomasti.

Seuraavat ohjeet koskevat ainoastaan unohtettuja vaikuttavia aineita sisältäviä tabletteja (läpipainopakkauksen rivit 1-3):

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **alle 12 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus ei ole heikentynyt. Unohtunut tabletti tulee ottaa heti muistettaessa ja seuraavat tabletit tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletin unohtamisesta on kulunut **yli 12 tuntia**, tablettien raskautta ehkäisevä vaikutus saattaa olla heikentynyt. Seuraavat kaksi perussääntöä pätevät tapauksissa, joissa tablettien ottaminen on unohtunut:

1. Tablettien ottamista ei tule koskaan keskeyttää yli 7 päivän ajaksi.
2. Hypotalamus-aivolisäke-munasarja -akselin riittävä suppressio edellyttää tablettien ottamista yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan.

Yllä olevan perusteella voidaan antaa seuraavat käytännön ohjeet:

- **Viikko 1**

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain

estemenetelmää, kuten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä tabletin unohtamista edeltävien 7 päivän aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä useampi tabletti on unohtunut ja mitä lähempänä lumetablettijaksoa unohtuneet tabletit ovat.

- **Viikko 2**

Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan. Jos tabletteja on otettu säännöllisesti ohjeen mukaan 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia, lisäehkäisyä ei tarvita. Jos nainen on unohtanut useamman kuin yhden tabletin, häntä on neuvottava käyttämään lisäehkäisyä 7 päivän ajan.

- **Viikko 3**

Ehkäisyteho on uhattuna koska lumetablettijakso on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää muuttamalla tablettien ottoaikataulu. Toimittaessa alla olevan ohjeen 1 tai ohjeen 2 mukaan lisäehkäisyä ei tarvita, jos tabletteja on otettu oikein 7 päivän ajan ennen ensimmäistä unohtunutta tablettia. Jos tabletteja ei ole otettu oikein, tulee toimia ohjeen 1 mukaan ja käyttää lisäehkäisyä seuraavien 7 päivän ajan.

1. Viimeinen unohtunut tabletti otetaan heti muistettaessa, vaikka tällöin olisikin otettava kaksi tablettia samalla kertaa. Seuraavat tabletit otetaan normaaliin aikaan, kunnes vaikuttavia aineita sisältävät tabletit on käytetty loppuun. Viimeisen rivin 7 lumetablettia tulee hävittää. Seuraava läpipainopakkaus aloitetaan heti. Tyhjennysvuoto jää todennäköisesti tulematta ennen uuden pakkauksen vaikuttavia aineita sisältävien tablettien loppumista, mutta tablettien käytön aikana voi esiintyä tiputtelu- tai läpäisyvuotoa.
2. Vaikuttavia aineita sisältävien tablettien ottaminen käytössä olleesta läpipainopakkauksesta voidaan myös keskeyttää. Tällöin siirrytään viimeisen rivin lumetablettien käyttöön korkeintaan 7 päivän ajaksi, mukaan lukien tähän jokainen päivä, jolloin vaikuttavia aineita sisältävä tabletti unohdettiin ottaa. Lumetablettien jälkeen tablettien ottamista jatketaan normaalisti uudesta läpipainopakkauksesta

Jos useampi tabletti on jäänyt ottamatta eikä tyhjennysvuotoa tule lumetablettijakson aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden yhteydessä

Vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelun ja ripulin) yhteydessä vaikuttavien aineiden imeytyminen saattaa olla epätäydellistä ja tällöin tulee käyttää lisäehkäisyä. Jos oksentelua esiintyy 3-4 tunnin kuluessa vaikuttavia aineita sisältävän tabletin ottamisesta, uusi (korvaava) tabletti tulee ottaa mahdollisimman pian. Uusi tabletti tulee ottaa 12 tunnin kuluessa tavallisesta tabletin ottamisajasta, mikäli mahdollista. Jos aiemman tabletin ottamisesta on kulunut yli 12 tuntia, sovelletaan tablettien unohtamista koskevia ohjeita kohdassa 4.2. Jos nainen ei halua muuttaa tablettien normaalia käyttöaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräinen tabletti (/ylimääräiset tabletit) toisesta läpipainopakkauksesta.

Tyhjennysvuodon siirtäminen

Kuukautisia voidaan siirtää aloittamalla uusi Rubira-läpipainopakkaus ilman käytössä olleen pakkauksen lumetablettien ottamista. Kuukautisia voidaan siirtää niin pitkälle kuin halutaan, aina toisen pakkauksen vaikuttavia aineita sisältävien tablettien loppumiseen asti. Tänä aikana voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. Rubira-tablettien säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan lumetablettijakson jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa kuukautisten alkamispäivän nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa lumetablettijaksoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyempi tauko on, sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei tule lyhennetyn tauon aikana ja että seuraavan pakkauksen käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa (kuten kuukautisia siirrettäessä).

Pediatriset potilaat

Rubira on tarkoitettu käytettäväksi vain kuukautisten alkamisen jälkeen. Yli 2000:lta alle 18-vuotiaalta naiselta saadut tiedot epidemiologista tutkimuksista eivät osoittaneet eroja valmisteiden turvallisuudessa tai tehossa käytettäessä tässä ikäryhmässä tai yli 18-vuotiailla naisilla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana, valmisteiden käyttö tulee heti lopettaa.

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris)
 - aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
 - monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia.
- vaikea maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- vaikea tai akuutti munuaisten vajaatoiminta
- tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- sukupuolihormoniriippuvaiset maligniteetit tai niiden epäily (esim. sukupuolielimissä tai rinnoissa)
- emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineelle
- samanaikainen käyttö ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden tai glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

- Rubira-valmisteiden soveltuvuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.

- Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Rubira-valmisteen käyttö keskeyttää.
- Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava jos potilaalla epäillään olevan tai on varmistettu laskimo- tai valtimotromboembolia. Antikoagulanttihoidon (kumariinit) teratogeenisyyden vuoksi potilasta on neuvottava käyttämään asianmukaista vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää ko. hoidon aikana.

Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Rubira-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienemmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Rubira-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**

Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).

Arviolta noin 9–12 naiselle¹ 10 000:sta, jotka käyttävät drospirenonia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Levonorgestreelia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävillä naisilla vastaava luku on 6².

Molemmissa tapauksissa VTE -tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.

VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

VTE -tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

VTE -tapausten määrä

Yhdistelmäehkäisyvalmistetta
ei käytetä (2 tapausta)

Levonorgestreelia sisältävät
yhdistelmäehkäisyvalmisteet
(5–7 tapausta)

Drospirenonia sisältävät
yhdistelmäehkäisyvalmisteet
(9–12 tapausta)

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä tromboosia on erittäin harvoin raportoitu esiintyneen muissa verisuonissa (esim. maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa ja valtimoissa).

¹ Ilmaantuvuus arvioitiin kaikista epidemiologisista tutkimustuloksista vertaamalla eri valmisteiden suhteellisia riskejä levonorgestreelia sisältäviin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin.

² Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

Las kimotromboem bolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboem bolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko).

Rubira-valmiste on vasta-aiheista naiselle, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Las kimotromboem bolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen

<p>alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma</p> <p>Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä</p>	<p>leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisymenetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Rubira-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.</p>
<p>Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)</p>	<p>Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.</p>
<p>Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet</p>	<p>Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia</p>
<p>Ikääntyminen</p>	<p>Erityisesti yli 35 vuoden ikä</p>

Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

Laskimotromboemboolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Hedelmällisyys, raskaus ja imetys").

Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

Jos oireita ilmantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoemboolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyöräytys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkut näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla mm.: äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos tulee silmään, oireena voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboembolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboembolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboemboliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboembolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). Rubira-valmiste on vasta-aiheista, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboemboliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehotettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen lupus erythematosus (SLE).

Valtimotromboemبولian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Kasvaimet

Joissakin epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu kohdunkaulasyövän riskin kasvaneen yhdistelmäehkäisyvalmisteen pitkäaikaiskäytön yhteydessä (> 5 vuotta), mutta yksimielisyyttä ei ole siitä, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät, kuten sukupuolikäyttäytyminen ja muut tekijät, kuten ihmisen papilloomavirus (HPV).

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Tutkimukset eivät anna kuitenkaan näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu suurentunut riski voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista. Lisäksi käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset.

Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

Korkeampiannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (50 µg etinyyliestradiolia) käytettäessä sekä kohdun limakalvon- että munasarjasyövän esiintymisen riski pienenee. On vielä vahvistamatta koskeeko tämä myös matala-annoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja.

Muut sairaudet

Rubira-valmisteeseen sisältyvä progestiini on aldosteroniantagonisti, jolla on kaliumia säästäviä ominaisuuksia. Valtaosalla käyttäjistä seerumin kaliumtason nousua ei kuitenkaan ole odotettavissa. Joillakin lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on kliinisessä tutkimuksessa havaittu vähäistä, mutta ei merkittävää, seerumin kaliumtason nousua kaliumia säästävien lääkkeiden ja drospirenonin samanaikaisen käytön yhteydessä. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkistaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden seerumin kaliumtaso ensimmäisen hoitosyklin aikana sekä sellaisten potilaiden, joiden kaliumpitoisuus seerumissa on ennen hoitoa viitealueen ylärajalla, ja varsinkin, jos potilas käyttää kaliumia säästäviä lääkkeitä. Ks. myös kohta 4.5.

Naisilla, joilla on hypertriglyseridemia tai sitä esiintyy suvussa, saattaa olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, mutta kliinisesti merkitsevä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Vain merkittävän verenpaineen nousun yhteydessä yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on aiheellista lopettaa välittömästi. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö tulee keskeyttää, jos niiden käytön aikana hypertensiopotilaan verenpaine-arvot ovat jatkuvasti koholla tai jos verenpaine on merkittävästi koholla verenpainelääkityksestä huolimatta. Tablettien käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, SLE, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema.

Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Suun kautta otettavan yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttö on lopetettava, jos aiemmin raskausaikana tai aiemman sukupuolihormonien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.

Vaikka yhdistelmäehkäisytabletit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, matalaestrogeenisia yhdistelmäehkäisytabletteja (< 0,05 mg etinyyliestradiolia) käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti erityisesti ehkäisytablettien käytön alkuvaiheessa.

Endogeenisen depression, epilepsian, Crohnin taudin ja colitis ulcerosan pahenemista on raportoitu ilmenneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

Maksaläiskä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultravioletti säteilyaltistusta yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

Lääkärintutkimus

Ennen Rubira-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava, ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten Rubira-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Naista on myös neuvottava lukemaan pakkauseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Naisia on varoitettava siitä, että hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

ALAT-arvon kohoaminen

Kun kliinisissä tutkimuksissa hoidettiin hepatiitti C -virusinfektiota (HCV) ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria sisältävillä lääkevalmisteilla ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvojen (ALAT) kohoamista yli 5 x ULN (viitealueen yläraja) esiintyi merkitsevästi useammin naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkevalmistetta, kuten yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Lisäksi ALAT-arvojen nousua havaittiin glekapreviirilla/pibrentasviirilla hoidetuilla potilailla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä lääkevalmisteita, kuten yhdistelmäehkäisyvalmisteita (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Tehon heikkeneminen

Tablettien unohtaminen (ks. kohta 4.2), oksentelu ja vaikea ripuli (ks. kohta 4.2) tai muu samanaikainen lääkitys (ks. kohta 4.5) voivat heikentää yhdistelmäehkäisytablettien tehoa.

Syklikontrollin heikentyminen

Kaikki yhdistelmäehkäisytabletit voivat aiheuttaa epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa) etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana. Siksi epäsäännöllistä vuotoa kannattaa alkaa tutkia vasta noin kolme kiertoa kestävän sopeutumisvaiheen jälkeen.

Jos vuotohäiriöt jatkuvat tai niitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet, mahdollisesti myös kaavinta, ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

Joissakin tapauksissa lumetablettijakson aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos yhdistelmäehkäisytabletteja ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen yhdistelmäehkäisytablettien käytön jatkamista.

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huomautus: Mahdollisten yhteisvaikutusten varalta tulee tutustua kaikkien samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

- Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Rubira-tabletteihin

Lääkeaineinteraktioita voi esiintyä käytettäessä maksaentsyymejä indusoivia lääkevalmisteita, mikä voi johtaa sukupuolihormonien lisääntyneeseen puhdistumaan ja voi heikentää ehkäisyvalmisteen tehoa ja/tai aiheuttaa läpäisyvuotoja.

Kuinka toimia

Entsyymi-induktio on havaittavissa jo parin hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen induktio havaitaan yleensä muutaman viikon sisällä. Induktio voi jatkua vielä neljän viikon ajan hoidon päätyttyä.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkevalmisteita, tulee yhdistelmäehkäisytablettien lisäksi käyttää lisäehkäisynä tilapäisesti jotain estemenetelmää tai jotain muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää tulee käyttää koko lääkähoidon ajan ja vielä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen. Jos lääkohoito kestää kauemmin kuin yhdistelmäehkäisytablettien pakkaus, tulee seuraava pakkaus aloittaa heti edellisen loputtua ilman tavanomaista tablettitaukoa.

Pitkäaikainen hoito

Naisille, jotka pitkäaikaisesti käyttävät maksaentsyymejä indusoivia lääkkeitä, suositellaan jonkin muun luotettavan, ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Kirjallisuudessa on raportoitu alla mainittuja yhteisvaikutuksia.

Lääkeaineet, jotka lisäävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymi-induktion aiheuttama yhdistelmäehkäisyvalmisteen tehon heikkeneminen):

Barbituraatit, bosentaani, karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini ja HIV-lääkkeet ritonaviiri, nevirapiini ja efavirensi sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsepiini, topiramaatti ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet.

Lääkeaineet, joilla on vaihteleva vaikutus sukupuolihormonien puhdistumaan:

Useat HIV-proteaasin estäjien ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjien yhdistelmät (mukaan lukien HCV-proteaasin estäjien yhdistelmät) saattavat suurentaa tai pienentää estrogeenin tai progestiinin plasmakonsentraatiota käytettäessä samanaikaisesti yhdistelmäehkäisyvalmisteita. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi tietyissä tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tämän vuoksi samanaikaisen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenveto pitää tarkastaa potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteaasin estäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisynä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.

Lääkeaineet, jotka vähentävät sukupuolihormonien puhdistumaa (entsyymiestäjät):

Entsyymiestäjien ja yhdistelmäehkäisytablettien välisten mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkittävyys on tuntematon.

Jos voimakkaita CYP3A4:n estäjiä ja yhdistelmäehkäisytabletteja käytetään samanaikaisesti, estrogeenin ja/tai progestiinin pitoisuus plasmassa voi suurentua.

Kun moniannostutkimuksessa drospirenonin (3 mg/vrk) ja etinyyliestradiolin (0,02 mg/vrk) yhdistelmän kanssa käytettiin 10 päivän ajan samanaikaisesti voimakasta CYP3A4:n estäjää, ketokonatsolia, drospirenonin $AUC_{(0-24\text{ h})}$ -arvo suureni 2,7-kertaiseksi ja etinyyliestradiolin 1,4-kertaiseksi.

Etorikoksibin 60–120 mg vuorokausiannosten on osoitettu suurentavan plasman etinyyliestradiolipitoisuuksia vastaavasti 1,4–1,6-kertaisiksi, kun 0,035 mg etinyyliestradiolia sisältävää yhdistelmäehkäisyvalmistetta on käytetty samanaikaisesti.

- Rubira-tablettien vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat muuttaa muiden vaikuttavien aineiden metaboliaa, jolloin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksissa voi joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini).

Vapaaehtoisilla naisilla tehtyjen *in vivo* -interaktiotutkimusten (merkkiaineina omepratsoli, simvastatiini tai midatsolaami) perusteella 3 mg:n drospirenoniannoksella ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta muiden lääkeaineiden CYP450-välitteiseen metaboliaan.

Kliiniset tutkimustiedot viittaavat siihen, että etinyyliestradioli estää CYP1A2-substraattien puhdistumaa, mikä johtaa niiden pitoisuuksien vähäiseen (esim. teofylliini) tai kohtalaiseen (esim. titsanidiini) suurenemiseen plasmassa.

- Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviriä ja dasabuviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, ribaviriinin kanssa tai ilman tai glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, saattaa suurentaa ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tästä syystä Rubira-valmistetta käyttävien on vaihdettava toiseen ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään tai hormonittomaan ehkäisy menetelmään) ennen yhdistelmähoidon aloittamista kyseisillä lääkevalmisteilla. Rubira-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua yhdistelmähoidon päättymisestä.

Potilailla, jotka eivät sairasta munuaisten vajaatoimintaa, drospirenonin ja ACE-estäjien tai tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön ei havaittu vaikuttavan merkittävästi seerumin kaliumtasoon. Rubira-tablettien samanaikaista käyttöä aldosteroniantagonistien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa ei ole tutkittu. Siksi tällaisissa tilanteissa seerumin kaliumtasoa on syytä seurata ensimmäisen hoitosyklin aikana. Ks. myös kohta 4.4.

- Muut yhteisvaikutukset

Laboratoriotutkimukset

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, kantajaproteiinien (esim. kortikosteroideja sitova globuliini ja lipidi/lipoproteiinifraktiot) pitoisuuksiin plasmassa, hiilihdydraattiaineenvaihdunnan parametreihin sekä veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset tapahtuvat yleensä viitealueen sisällä. Lievän

antimineralokortikoidiaktiivisuuden johdosta drospirenoni aiheuttaa plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä ja indusoi plasman aldosteronimuodostusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Rubira-tabletteja ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos nainen tulee raskaaksi Rubira-tablettien käytön aikana, niiden käyttö tulee lopettaa heti. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski lapsella ei ole suurentunut raskautta edeltäneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä, eikä teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu tiineys- ja imetysaikana esiintyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3). Näiden eläinkokeiden perusteella vaikuttavien aineiden hormonivaikutusten mahdollisesti aiheuttamia haittavaikutuksia ei voida poissulkea. Yhdistelmäehkäisytablettien raskaudenaikaisesta käytöstä saadun yleisen kliinisen kokemuksen mukaan ei kuitenkaan ole todettu, että niillä olisi varsinaisia ihmiseen kohdistuvia haittavaikutuksia.

Rubira-tablettien raskauden aikaisesta käytöstä tähän mennessä kertyneen tiedon perusteella ei voida tehdä päätelmiä raskauteen, sikiön tai vastasyntyneen terveyteen kohdistuvista negatiivisista vaikutuksista. Epidemiologisia tietoja ei vielä ole.

Kun Rubira-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Yhdistelmäehkäisytabletit saattavat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi yhdistelmäehkäisytabletteja suositellaan yleensä käytettäväksi vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja, joilla voi olla vaikutusta lapseen, voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisytablettien käytön aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä ei ole todettu vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Vakavat haittavaikutukset yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla ks. myös kohta 4.4.

Rubira-tablettien käyttäjillä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Elinjärjestelmä	Haittatapahtumien esiintyvyys			
	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arvioitiin)
	(≥1/100, <1/10)	(≥1/1000, <1/100)	≥1/10,000, <1/1,000	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys Astma	Perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen
Psyykkiset häiriöt	Masentuneisuus	Lisääntynyt lipido Alentunut lipido		
Hermosto	Päänsärky			
Kuulo ja tasapainoelin			Huonokuuloisuus	
Verisuonisto	Migreeni	Hypertensio, Hypotensio	Laskimotromboembolia (VTE), Valtimotromboembolia (ATE)	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu Ripuli		
Iho ja ihonalainen kudokset		Akne Ihottuma Kutina Alopesia	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Sukupuolielimet ja rinnat	Kuukautiskierron häiriöt Välivuodot Rintojen kipu Rintojen arkuus Vuoto emättimestä Ulkosynnyttimien ja emättimen kandidiaasi	Rintojen suureneminen Emätininfektio	Eritevuoto rinnoista	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Nesteretentio Painon lisääntyminen Painon lasku		

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjille on raportoitu tulleen seuraavia vakavia haittavaikutuksia, joista enemmän kohdassa 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet”:

- Laskimotromboembooliset tapahtumat
- Valtimotromboembooliset tapahtumat
- Hypertensio
- Maksakasvaimet
- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei ole pitävää näyttöä: Crohnin tauti, colitis ulcerosa, epilepsia, kohdun lihaskasvain, porfyria, SLE, herpes gestationis, Sydenhamin korea, hemolyyttisüreeminen oireyhtymä, kolestaasiin liittyvä keltaisuus
- Kloasma
- Yhdistelmäehkäisytablettien käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktiot ovat normalisoituneet.
- Eksogeeniset estrogeenit voivat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.

Ehkäisytablettien käyttäjillä rintasyöpädiagnoosien esiintyvyys on hieman suurentunut. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Sen yhteyttä yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön ei tunneta. Lisätietoja, ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuotoja ja/tai ehkäisyn pettäminen voi seurata muiden lääkevalmisteiden (entsyymi-induktorien) ja suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden yhteisvaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Rubira-tablettien yliannostuksesta ei ole toistaiseksi kokemusta. Muiden yhdistelmäehkäisytablettien käyttöön liittyvän kokemuksen perusteella mahdollisia vaikuttavia aineita sisältävien tablettien yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja erityisesti nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidootia ei ole ja hoito on oirenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Progestageenit ja estrogeenit, kiinteät yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: G03AA12.

Pearlin luku: 0,09 (ylempi kaksisuuntainen 95 % luottamusraja: 0,32).

Pearlin kokonaisluku (menetelmän virhearvo + potilaan virhearvo): 0,57 (ylempi kaksisuuntainen 95 % luottamusraja: 0,90).

Rubira-tablettien ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkeimpiä ovat ovulaation estyminen ja muutokset kohdun limakalvolla.

Rubira-tabletti on yhdistelmäehkäisytabletti, joka sisältää etinyyliestradiolia ja drospirenonia (progestogeeni). Raskauden ehkäisyyn käytettävällä drospirenoniannoksella on myös antiandrogeeninen ja lievä antimineralokortikoidinen vaikutus. Sillä ei ole estrogeenista, glukokortikoidista eikä antiglukokortikoidista vaikutusta. Drospirenonin farmakologinen profiili muistuttaakin hyvin paljon luonnon keltarauhashormonia progesteronia.

Kliinisten tutkimusten perusteella on viitteitä siitä, että drospirenonin lievien antimineralokortikoidisten ominaisuuksien seurauksena etinyyliestradioli/drospirenoni -tableteilla on lievä antimineralokortikoidinen vaikutus.

5.2 Farmakokineetiikka

Drospirenoni

Imeytyminen

Suun kautta otettu drospirenoni imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Huippupitoisuus seerumissa, noin 38 ng/ml, saavutetaan 1–2 tunnissa kerta-annoksen ottamisen jälkeen. Drospirenonin biologinen hyötyosuus on 76–85 %.

Samanaikaisella ruoan nauttimisella ei ole vaikutusta drospirenonin hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Suun kautta otetun drospirenonin terminaalinen puoliintumisaika on 31 tuntia.

Drospirenoni sitoutuu seerumin albumiiniin. Se ei sitoudu sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG) eikä kortikosteroideja sitovaan globuliiniin (CBG). Vain 3-5 % drospirenonin kokonaismäärästä seerumissa esiintyy vapaana steroidina. Etinyyliestradiolin indusoima SHBG-pitoisuuden nousu ei vaikuta drospirenonin sitoutumiseen seerumin proteiineihin. Drospirenonin näennäinen jakautumistilavuus on keskimäärin $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformaatio

Suun kautta otettu drospirenoni metaboloituu laajalti. Sen päämetaboliitit plasmassa ovat drospirenonihappo, jota muodostuu laktonirenkaan avautumisen jälkeen, ja 4,5-dihydrodrospirenoni-3-sulfaatti, joka muodostuu pelkistymisen ja sitä seuraavan sulfaation seurauksena. Drospirenoniin kohdistuu myös CYP3A4:n katalysoima oksidatiivinen metabolia.

Drospirenoni voi estää heikosti tai kohtalaisesti CYP450-entsyymejä CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 *in vitro*.

Eliminaatio

Drospirenonin metabolinen puhdistuma seerumista on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Muuttumatonta lääkeainetta ei juurikaan erity. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan suhteessa 1,2:1,4. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 40 h.

Vakaa tila

Drospirenonin vakaan tilan huippupitoisuus seerumissa, noin 70 ng/ml, saavutetaan noin 8 päivän hoidon jälkeen. Drospirenonin loppuvaiheen puoliintumisajasta ja valmisteen antovälistä johtuen drospirenonin pitoisuus seerumissa kumuloituu ensimmäisen hoitosyklin aikana noin kolminkertaiseksi.

Erityiset käyttäjäryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vakaan tilan drospirenonipitoisuus seerumissa naisilla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma CLcr, 50-80 ml/min), oli vastaava kuin naisilla, joilla oli normaali munuaistoiminta. Drospirenonipitoisuus seerumissa oli noin 37 % korkeampi naisilla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CLcr 30-50 ml/min), verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin naisiin. Myös naiset, jotka sairastivat lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, sietivät drospirenonihoitoa hyvin. Drospirenonihoidolla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia seerumin kaliumtasoon.

Maksan vajaatoiminta

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla havaittiin oraalisen puhdistuman (CL/F) pieneneminen noin 50 % verrattuna normaalin maksan toiminnan omaaviin vapaaehtoisiin. Drospirenonipuhdistuman pienenemisen keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla ei todettu johtavan olennaiseen eroon seerumin kaliumtasossa. Kaliumpitoisuuden suurenemista seerumissa yli normaalin ylärajan ei myöskään havaittu diabeteksen ja samanaikaisen spironolaktonihoidon yhteydessä (kaksi tekijää, jotka voivat altistaa potilaan hyperkalemialle). Voidaan päätellä, että lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastavat potilaat sietävät drospirenonia hyvin.

Etniset ryhmät

Drospirenonin ja etinyyliestradiolin farmakokinetiikassa ei havaittu olevan eroa japanilaisten ja kaukasialaisten naisten välillä.

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

Suun kautta otettu etinyyliestradioli imeytyy nopeasti ja täydellisesti. 30 mikrog annoksen ottamisen jälkeen saavutetaan 100 pg/ml huippupitoisuus plasmassa 1-2 tunnissa. Suuri osa etinyyliestradiolista metaboloituu maksan ensikierron aikana. Metabolia vaihtelee suuresti yksilöstä toiseen. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 45 %.

Jakautuminen

Etinyyliestradiolin näennäinen jakautumistilavuus on 5 l/kg ja sitoutuminen plasman proteiineihin noin 98 %. Etinyyliestradioli indusoi SHBG:n ja CBG:n synteesiä maksassa. Etinyyliestradiolin (30 mikrog/vrk) käytön aikana SHBG-pitoisuus plasmassa nousee arvosta 70 nmol/l noin arvoon 350 nmol/l. Pieniä määriä etinyyliestradiolia erittyy rintamaitoon (0,02 % päiväannoksesta).

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli altistuu merkittäväälle suolessa ja maksassa tapahtuvalle ensikierron metabolialle. Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisella hydroksylaatiolla, minkä seurauksena syntyy suuri joukko hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja, jotka esiintyvät sekä vapaina että glukuron- ja sulfaattikonjugaatteina. Etinyyliestradiolin metabolinen puhdistuma on noin 5 ml/min/kg.

In vitro etinyyliestradioli on CYP2C19-, CYP1A1- ja CYP1A2-entsyymien reversiibeli estäjä sekä CYP3A4/5-, CYP2C8- ja CYP2J2-entsyymien mekanismiin perustuva estäjä.

Eliminaatio

Etinyyliestradioli ei erity merkitsevässä määrin muuttumattomassa muodossa. Etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 4:6, ja metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 1 päivä. Etinyyliestradiolin eliminaation puoliintumisaika on 20 tuntia.

Vakaa tila

Vakaa tila saavutetaan syklin jälkipuoliskolla, ja etinyyliestradiolipitoisuus seerumissa kumuloituu 1,4-2,1 – kertaiseksi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laboratorioeläimillä drospirenonin ja etinyyliestradiolin vaikutukset rajoittuivat niihin, jotka liittyvät tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen. Erityisesti lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa havaittiin lajispesifisenä pidettäviä alkio- ja sikiötoksisia vaikutuksia. Kun eläimille annettiin suurempia annoksia kuin ihmisille annettavat Rubira-annokset ovat, sen havaittiin vaikuttavan sukupuolen eriytymiseen rottien sikiöissä, mutta ei apinoissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vaikuttavia aineita sisältävät tabletit (keltaiset tabletit):

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
Krospovidoni
Povidoni
Polysorbaatti 80
Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)

Lume tabletit (valkoiset tabletit):

Tabletin ydin:

Laktoosi, vedetön
Povidoni
Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset alumiinista ja PVC-/PVDC-kalvosta.

Pakkauskoot:

1 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (21 vaikuttavaa ainetta sisältävää tablettia ja 7 lumetablettia)
2 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (21 vaikuttavaa ainetta sisältävää tablettia ja 7 lumetablettia)
3 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (21 vaikuttavaa ainetta sisältävää tablettia ja 7 lumetablettia)
6 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (21 vaikuttavaa ainetta sisältävää tablettia ja 7 lumetablettia)
13 x 28 kalvopäällysteistä tablettia (21 vaikuttavaa ainetta sisältävää tablettia ja 7 lumetablettia)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24740

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.12.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02.07.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.06.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rubira 0,03 mg/3 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Gula (inne håller aktiv substans) tabletter:

Varje tablett innehåller 0,03 mg etinylestradiol och 3 mg drospirenon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 58,9 mg laktosmonohydrat.

Vita placebotabletter:

Tabletten innehåller ingen aktiv substans.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 89,5 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Tabletten som innehåller aktiva substans: gula, runda, filmdragerade tabletter.

Placebotablett: vita, runda, filmdragerade tabletter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonceptionsmedel.

Vid beslut att förskriva Rubira ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Rubira jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hur man använder Rubira

Tabletterna ska tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt, vid behov med lite vätska, i den ordning som visas på blistret.

Tabletterna ska tas utan avbrott. En tablett dagligen ska tas i 28 dagar i följd. Varje nytt blister ska påbörjas dagen efter att den sista tabletten i föregående blister har tagits.

Bortfallsblödning börjar normalt på dag 2 eller 3 av perioden med placebotabletter (sista raden på blistret) och kan fortfarande pågå när nästa blister påbörjas.

Hur man börjar använda Rubira

- Ingen tidigare användning av hormonellt antikontceptionsmedel (under den föregående månaden)
Tabletterna ska börja tas dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (dvs. på menstruationens första dag).

- Byte från ett kombinerat hormonellt antikontceptionsmedel (kombinerat peroralt antikontceptionsmedel, vaginalring eller depåplåster)

Kvinnan ska lämpligen börja med Rubira första dagen efter den sista aktiva tablett (den sista tablett som innehåller aktiv substans) av sitt tidigare kombinerade perorala antikontceptionsmedel, men senast på första dagen efter den tablettfria perioden eller perioden med placebotabletter för sitt tidigare kombinerade orala antikontceptionsmedel. Vid användning av vaginalring eller depåplåster bör kvinnan lämpligen börja använda Rubira första dagen efter att ringen eller plåstret har tagits bort men senast när nästa ring eller plåster skulle ha applicerats.

- Byte från ett antikontceptionsmedel som innehåller enbart gestagen (gestagenpiller, injektion, implantat) eller från ett gestagenavgivande intrauterint system (IUS)

Kvinnan kan byta från ett piller med enbart gestagen vilken dag som helst (från ett implantat eller IUS den dag implantatet eller systemet avlägsnas, från ett injicerbart antikontceptionsmedel när nästa injektion skulle ha getts) men bör alltid rådask att använda en barriärmetod som komplement under de första 7 dagarna med tabletter.

- Efter en abort i första trimestern

Kvinnan kan börja omedelbart. I detta fall behöver hon inte använda en kompletterande preventivmetod.

- Efter förlossning eller abort i andra trimestern

Kvinnan bör rådask att börja ta det perorala antikontceptionsmedlet dag 21 till 28 efter förlossning eller abort i andra trimestern. Om hon börjar senare ska kvinnan rådask att använda en barriärmetod som komplement de första 7 dagarna. Om hon redan har haft samlag ska graviditet dock uteslutas innan hon börjar ta det kombinerade perorala antikontceptionsmedlet. Alternativt måste kvinnan vänta till sin första menstruationsperiod.

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Glömd tablett

Placebotabletter från den sista (fjärde) raden i blistret kan hoppas över, men tabletterna bör kasseras så att inte perioden med placebotabletter oavsiktligen blir längre än avsett.

Följande gäller endast aktiva tabletter som glömts (raderna 1 till 3 i blistret):

Om **mindre än 12 timmar** har gått sedan tablett skulle ha tagits påverkas inte den kontraceptiva effekten. Tablett bör tas så snart misstaget upptäcks, och nästa tablett bör tas vid ordinarie tid.

Om **mer än 12 timmar** har gått sedan tablett skulle ha tagits kan den kontraceptiva effekten vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. Tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar.
2. 7 dagar med oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarier-axeln.

I enligt med detta kan följande råd ges i daglig praxis:

- **Vecka 1**

Den senaste glömda tablett ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter ska tabletterna tas vid ordinarie tidpunkt. Dessutom ska en barriärmetod, t.ex. kondom, användas under de följande 7 dagarna. Om samlag ägt rum under de 7 dagarna före den glömda tablett bör möjligheten att kvinnan är gravid övervägas. Ju fler tabletter som glömts och ju närmare de ligger fasen med placebotabletter, desto större är risken för graviditet.

- **Vecka 2**

Den senaste glömda tablett ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter ska tabletterna tas vid ordinarie tidpunkt. Förutsatt att tabletterna tagits vid korrekt tidpunkt under de 7 dagarna före den första glömda tablett behövs ingen extra preventivmetod. Om mer än en tablett har glömts bör kvinnan dock rådås att använda kompletterande skydd under 7 dagar.

- **Vecka 3**

Risken för minskad skyddseffekt är överhängande med tanke på den kommande fasen med placebotabletter, men det går att förhindra nedsatt skyddseffekt genom att justera schemat för tablettintaget. Om kvinnan följer något av nedanstående alternativ behövs ingen kompletterande preventivmetod, förutsatt att tabletterna tagits vid rätt tidpunkt under de 7 dagarna före den första glömda tablett. Om så inte är fallet bör det första alternativet följas, och dessutom bör kompletterande skydd användas under de följande 7 dagarna.

1. Den senaste glömda tablett ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt tills de aktiva tabletterna är slut. De 7 placebotabletterna i sista raden i blistret ska kasseras. Nästa blister ska påbörjas så snart den föregående har tagit slut. Troligen får kvinnan ingen bortfallsblödning förrän i slutet av delen med aktiva tabletter i det andra blistret, men hon kan få stänkblödning eller genombrottsblödning under de dagar då hon tar tabletter.
2. Kvinnan kan också rådås att avsluta intaget av aktiva tabletter i det pågående blistret. Därefter ska hon ta placebotabletter från sista raden i upp till 7 dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa blister.

Om kvinnan har glömt flera tabletter och därefter inte får någon bortfallsblödning under fasen med placebotabletter bör det övervägas om hon kan vara gravid.

Råd vid gastrointestinala besvär

Vid svåra gastrointestinala besvär (t.ex. kräkning eller diarré) kan det hända att antikonceptionsmedlet inte tas upp fullständigt och att kompletterande skydd behövs. Vid kräkning inom 3–4 timmar efter intag av en aktiv tablett bör en ny (ersättnings)tablett tas så snart som möjligt. Om det är möjligt ska den nya tablett tas inom 12 timmar från den ordinarie tidpunkten för tablettintag. Om mer än 12 timmar har gått gäller råden i avsnitt 4.2. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för tablettintag måste hon ta den extra tablett eller de extra tabletterna från ett annat blister.

Uppskjutande av bortfallsblödning

Om kvinnan vill skjuta upp en bortfallsblödning ska hon fortsätta med ett nytt blister med Rubira utan att ta placebotabletterna i det pågående blistret. Hon kan fortsätta skjuta upp blödningen så länge hon önskar tills de aktiva tabletterna i nästa blister är slut. Under perioden när bortfallsblödningen skjuts upp kan stänkblödning eller genombrottsblödning uppträda. Efter fasen med placebotabletter återupptas det vanliga intaget av Rubira.

Om kvinnan vill förskjuta bortfallsblödningen till en annan veckodag än den vanliga i sitt schema kan hon rådås att förkorta nästa placebofas med så många dagar som behövs. Ju kortare intervall, desto större är risken

för att hon inte får någon bortfallsblödning och får stänklödningar och genombrottsblödning under nästa blister (precis som när en bortfallsblödning skjuts upp).

Pediatrika patienter

Rubira är endast indicerat efter menarke. Baserat på epidemiologiska data som samlats in på mer än 2000 unga kvinnor under 18 år finns det inga uppgifter som tyder på att säkerhet och effekt i denna unga åldersgrupp skiljer sig från den som är känd hos kvinnor över 18 år.

Administreringssätt

Peroral användning.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppstår för första gången under användningen av ett kombinerat peroralt antikonceptionsmedel ska behandlingen avbrytas omgående.

- förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
 - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - cerebrovasikulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
 - migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
 - hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi
- pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte har återgått till de normala
- svårt nedsatt njurfunktion eller akut njursvikt
- pågående eller tidigare levertumör (godartad eller elakartad)
- könshormonberoende känd eller misstänkt malign tumör (t.ex. i genitalier eller bröst)
- odiagnostiserad vaginalblödning
- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir eller med läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitten 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

- Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Rubira diskuteras med kvinnan.
- Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare. Läkare ska då besluta om användningen ska avbrytas.
- Vid misstänkt eller bekräftad VTE eller ATE ska användning av hormonella preventivmedel avbrytas. Om behandling med antikoagulantia påbörjas ska lämpligt alternativt preventivmedel användas pga teratogenicitet vid behandling med antikoagulantia (kumariner).

Cirkulationsrubbningar

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t.ex. Rubira kan ha en risk som är dubbelt så stor. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Rubira, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belegg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

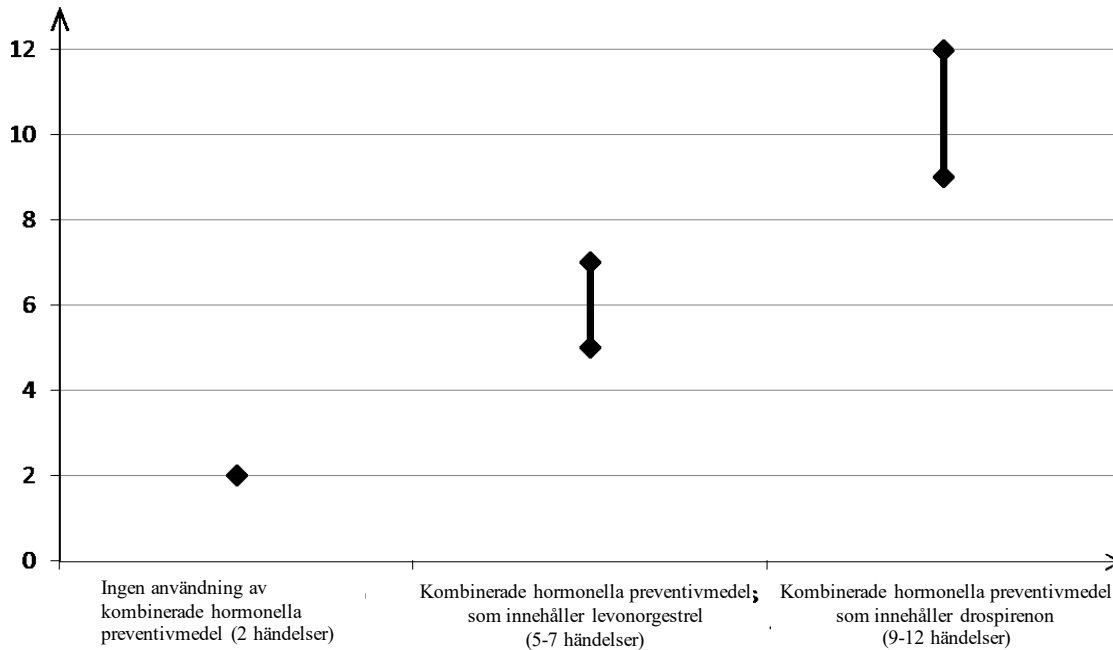
Man uppskattar¹ att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande drospirenon kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under ett år; detta kan jämföras med cirka 6² kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

I båda fallen är antalet VTE-händelser per år färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

VTE kan vara dödligt i 1-2 % av fallen.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år

Antal VTE-händelser



I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer.

¹ Dessa förekomster uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata med hjälp av relativa risker för de olika produkterna jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

² Genomsnittsintervallet är på 5-7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke-användning på cirka 2,3 till 3,6

Risikfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell).

Rubira är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa tromboser (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Risikfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.

Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor >4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåstret/p-pillret/ringen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Rubira inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-sjukdom.
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer och ytlig tromboflebit har för uppkomst eller progression av venös trombos.

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om ”Graviditet och amning” se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lunge mboli)

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökade värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemopty
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta: plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästa omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Riskfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Rubira är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor över 35 år bör starkt rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfäddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Tumörer

En ökad risk för cervixcancer efter långvarig användning (>5 år) av kombinerade p-piller har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men det finns fortfarande olika uppfattningar om i vilken omfattning detta fynd kan tillskrivas andra sammansatta effekter av det sexuella beteendet och andra faktorer som t.ex. humant papillomavirus (HPV).

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade på en något förhöjd relativ risk (RR = 1,24) för att få diagnosen bröstcancer hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos kvinnor som använder och nyligen har använt kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på något kausalt samband. Den ökade risk som observerats kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, på de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller på en kombination av båda. Bröstcancer som diagnostiseras hos kvinnor som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt framskriden än hos dem som aldrig använt p-piller.

I sällsynta fall har godartade levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller, och i ännu mer sällsynta fall elaktartade levertumörer. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. En levertumör bör beaktas i differentialdiagnosen då kvinnor som använder kombinerade p-piller får allvarlig smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning.

Med användning av kombinerade p-piller med högre dos (50 µg etinylestradiol) minskar risken för endometrie-cancer och äggstockscancer. Om detta även gäller kombinerade p-piller med lägre doser återstår att bekräfta.

Andra tillstånd

Gestagenkomponenten i Rubira är en aldosteronantagonist med kaliumsparande egenskaper. I de flesta fall förväntas ingen förhöjning av kaliumnivåerna. I en klinisk studie visade dock vissa patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion och samtidig användning av kaliumsparande läkemedel något, men inte signifikant, förhöjda kaliumnivåer under intag av drospirenon. Därför rekommenderas kontroll av kaliumserum under den första behandlingscykeln hos patienter med nedsatt njurfunktion och med en serumkaliumnivå som ligger i det övre referensintervallet, särskilt vid samtidig användning av kaliumsparande läkemedel. Se även avsnitt 4.5.

Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller hypertriglyceridemi i släkten, kan löpa ökad risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små blodtryckshöjningar har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade perorala antikonceptionsmedel är kliniskt relevanta ökningarna sällsynta. Det är endast i dessa sällsynta fall som det är motiverat att avbryta behandlingen med kombinerade p-piller. Om ett konstant förhöjt blodtryck eller en signifikant blodtryckshöjning inte svarar adekvat på blodtryckssänkande behandling då kombinerade p-piller används vid redan befintlig hypertoni, måste de kombinerade p-pilleren sättas ut. Om det bedöms lämpligt kan p-pillerbehandlingen återupptas om normala blodtrycksvärden kan uppnås med blodtryckssänkande behandling.

Följande tillstånd har rapporterats uppstå eller försämrats vid både graviditet och användning av kombinerade p-piller, men övertygande belegg för ett samband med kombinerade p-piller saknas: ikterus och/eller klåda relaterat till kolestas, gallsten, porfyri, systemisk lupus erytematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis samt otosklerosrelaterad hörsselförlust.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan innebära att de kombinerade p-pilleren måste sättas ut tills markörerna för leverfunktion återgår till det normala. Vid återkommande kolestatisk ikterus och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under graviditet eller tidigare användning av könshormoner måste kombinerade p-piller sättas ut.

Även om kombinerade p-piller kan ha en effekt på perifer insulinresistens och glukostolerans finns det inga belegg för att det är nödvändigt att ändra doseringen för diabetiker som använder kombinerade p-piller med låg dos (som innehåller <0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor med diabetes bör dock observeras noga, särskilt i början av användningen av kombinerade p-piller.

Försämring av endogen depression, epilepsi, Crohns sjukdom och ulcerös kolit har rapporterats vid användning av kombinerade p-piller.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådås att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Kloasma kan ibland uppkomma, särskilt hos användare som har haft det under graviditet. Kvinnor som har en tendens till kloasma bör undvika solexponering och ultraviolett strålning medan de använder kombinerade p-piller.

Medicinsk undersökning/konsultation

Innan användning av Rubira påbörjas eller används igen ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserad på kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombosor, inklusive risken med Rubira jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Förhöjning av ALAT

I kliniska studier med patienter som behandlades för hepatit C-virusinfektion (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin förekom transaminasförhöjningar (ALAT) som var 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) signifikant oftare hos kvinnor som använde produkter som innehåller etinylestradiol såsom kombinerade hormonella preventivmedel. Även hos patienter som behandlades med glekaprevir/pibrentasvir observerades ALAT-förhöjningar hos kvinnor som använder produkter som innehåller etinylestradiol såsom kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitten 4.3 och 4.5).

Minskad effekt

Skyddseffekten hos kombinerade p-piller kan försämrats om kvinnan glömmet aktiva tablett (se avsnitt 4.2), vid gastrointestinala störningar i samband med att en aktiv tablett tas (se avsnitt 4.2) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Försämrad cykelkontroll

Oregelbundna blödningar kan förekomma med alla kombinerade p-piller (stänklödning eller genombrottsblödning), särskilt under de första månadernas användning. En anpassningsperiod på ca tre cykler behövs därför innan det är meningsfullt att göra en utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar.

Om de oregelbundna blödningarna kvarstår eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och adekvata diagnostiska åtgärder vidtas för att utesluta malignitet och graviditet. Detta kan innefatta kyretage.

Hos vissa kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under fasen med placebotabletter. Om p-pillret har tagits enligt anvisningarna i avsnitt 4.2 är kvinnan sannolikt inte gravid. Har det kombinerade p-pillret däremot inte tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblir, ska graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda de kombinerade p-pillren.

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Observera: Produktresumé för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

- Andra läkemedels effekt på Rubira

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och det kan leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven preventiv effekt.

Hantering

Enzyminduktion kan ses redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå under ca 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör temporärt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod förutom det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under pågående läkemedelsbehandling och i 28 dagar efter avslutad behandling. Om samtidigt intag av annat läkemedel fortsätter efter det att de aktiva tablettorna i blisterkartan med p-piller tagit slut, måste nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart och den normalt tablettfria perioden hoppas över.

Långtidsbehandling

Till kvinnor som står på långtidsbehandling med leverenzyminducerande läkemedel rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Ämnen som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom enzyminduktion), t.ex.

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och HIV-läkemedel ritonavir, nevirapin och efavirenz och troligen även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramid och produkter som innehåller extrakt av Johannesört (*Hypericum perforatum*).

Ämnen med varierande effekt på kombinerade p-pillers clearance:

När kombinerade p-piller administreras samtidigt som många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer av HCV-hämmare kan plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagener öka eller minska. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Därför bör förskrivarinformationen för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. I tveksamma fall bör tillägg av en barriärmetod användas av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas.

Substanser som minskar clearance av kombinerade p-piller (enzymhämmare):

Den kliniska relevansen för potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd.

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationer av östrogen eller progestin, eller båda.

En multipel dosstudie med drospirenon (3 mg/dag) och etinylestradiol (0,02 mg/dag) visar att samtidig administration av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol i 10 dagar ökar AUC (0-24 h) av drospirenon och etinylestradiol 2,7 gånger respektive 1,4 gånger.

När doser med etoricoxib 60-120 mg/dag tas samtidigt med ett kombinationspreparat som innehåller 35 mikrogram etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen av etinylestradiol 1,4-1,6 gånger.

- Rubiras effekt på andra läkemedel

Kombinerade p-piller kan påverka metaboliseringen av vissa andra aktiva substanser. Därmed kan koncentrationerna i plasma och vävnad antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Baserat på interaktionsstudier *in vivo* på kvinnliga försökspersoner där omeprazol, simvastatin eller midazolam användes som markör, uppvisar den kliniskt relevanta interaktionen av drospirenon i doser om 3 mg ringa benägenhet att interagera med den cytokrom P450-medierade metabolismen av andra aktiva substanser.

Kliniska data visar att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat vilket ger en svag (t.ex. teofyllin) till måttlig (t.ex. tizanidin) ökning i plasmakoncentrationen för dessa.

- Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir med eller utan ribavirin eller glekaprevir/pibrentasvir kan öka risken för förhöjning av ALAT (se avsnitten 4.3 och 4.4). Därför måste användare av Rubira byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. preventivmedel med enbart gestagen eller icke-hormonella metoder) innan behandling med denna läkemedelskombination inleds. Rubira kan återinsättas 2 veckor efter att behandling med denna läkemedelskombination avslutats.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion visade samtidig användning av drospirenon och ACE-hämmare eller NSAID-preparat ingen signifikant inverkan på kaliumhalten i serum. Samtidig användning av Rubira och aldosteronantagonister eller kaliumsparande läkemedel har dock inte studerats. I detta fall bör kaliumhalten i serum testas före den första behandlingscykeln. Se även avsnitt 4.4.

- Övriga former av interaktioner

Laboratorietester

Användning av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laborietester, däribland biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av (bärrar)proteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin- och lipid-/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger normalt inom normala laborievärden. Drospirenon orsakar förhöjd reninaktivitet och aldosteronhalt i plasma som induceras av drospirenon's milda antimineralkortikoida aktivitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Rubira är inte indicerat under graviditet.

Om kvinnan blir gravid under användning av Rubira ska behandlingen omedelbart sättas ut. Omfattande epidemiologiska studier har varken visat någon ökad risk för medfödda defekter hos barn till kvinnor som använt kombinerade perorala antikonceptionsmedel före graviditeten eller någon teratogen effekt när kombinerade perorala antikonceptionsmedel av misstag tagits under graviditeten.

Djurstudier har visat oönskade effekter under graviditet och amning (se avsnitt 5.3). Baserat på dessa djurdata går det inte att utesluta oönskade effekter på grund av de aktiva substansernas hormonella verkan. Däremot har den allmänna erfarenheten av kombinerade p-piller under graviditet inte gett några belägg för faktiska oönskade effekter hos människa.

Tillgängliga data om användning av drospirenon/etinylestradiol under graviditet är alltför begränsade för att det ska gå att dra några slutsatser om negativa effekter av Rubira på graviditeten eller på fostrets eller den nyföddes hälsa. I dagsläget finns inga epidemiologiska data.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Rubira (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Mjölkkproduktionen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom de kan minska mängden och förändra bröstmjölks sammansättning. Därför ska användning av kombinerade p-piller generellt inte rekommenderas förrän kvinnan har slutat amma helt. Små mängder av de kontraktiva steroiderna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i mjölken vid användning av kombinerade p-piller, i mängder som kan påverka barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

4.8 Biverkningar

För allvarliga biverkningar hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel, se även avsnitt 4.4.

Nedanstående biverkningar har rapporterats vid användning av Rubira.

Organsystem	Frekvens av biverkningar			
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	(≥1/100 till <1/10)	(≥1/1 000 till <1/100)	(≥1/10 000 till <1/1 000)	
Immunsystemet			Överkänslighet Astma	Förvärrade symtom på ärftligt och förvärvat angioödem
Psykiska störningar	Depression	Ökad libido Minskad libido		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk			
Öron och balansorgan			Nedsatt hörsel	
Blodkärl	Migrän	Hypertension Hypotension	Venös tromboembolism (VTE) Arteriell tromboembolism (ATE)	

Magtarmkanalen	Illamående	Kräkning Diarré		
Hud och subkutan vävnad		Akne Eksem Klåda Alopeci	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Menstruationsrubbning Mellanblödning Smärta i bröstet Ömhet i bröstet Vaginalflytning Vulvovaginal candidiasis	Förstorade bröst Vaginal infektion		
Undersökningar		Vätskeretention Viktökning Viktminskning		

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och trombemboliska händelser, t.ex. myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

Följande svåra biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade perorala antikonceptionsmedel och redovisades i avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighet”:

- Venös tromboembolisk sjukdom.
- Arteriell tromboembolisk sjukdom.
- Hypertoni.
- Levertumörer.
- Försämring av tillstånd för vilka sambandet med kombinerade perorala antikonceptionsmedel inte är säkert fastställt: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, uterusmyom, porfyri, systemisk lupus erytematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytiskt uremiskt syndrom, kolestatiskt ikterussyndrom.
- Kloasma.
- Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan innebära att de kombinerade p-pillren måste sättas ut tills markörerna för leverfunktion återgår till det normala.
- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat angioödem.

Frekvensen av diagnosen bröstcancer är något förhöjd bland användare av perorala antikonceptionsmedel. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är det ökade antalet fall litet i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Orsakssambandet med kombinerade perorala antikonceptionsmedel är inte känt. Mer information finns i avsnitten 4.3 och 4.4.

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner av andra läkemedel (enzyminducerare) med p-piller (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Det finns ännu inga erfarenheter av överdosering med Rubira. På grundval av erfarenheter av kombinerade perorala antikonceptionsmedel kan eventuella symtom vid överdosering av aktiva tabletter vara: illamående, kräkningar och, hos mycket unga kvinnor, lätt vaginal blödning. Det finns inga antidoter och behandlingen bör vara symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp (ATC-kod): Gestagener och estrogener, ATC-kod: G03AA12.

Pearl-index för metodfel: 0,09 (övre tvåsidigt 95 % konfidensintervall: 0,32).

Generellt Pearl-index (metodfel + patientfel): 0,57 (övre tvåsidigt 95 % konfidensintervall: 0,90).

Den kontraceptiva effekten av Rubira bygger på interaktion mellan olika faktorer, varav de viktigaste anses vara ovulationshämning och förändringar i endometriet.

Rubira är ett kombinerat peroralt antikonceptionsmedel med etinylestradiol och gestagenet drospirenon. I terapeutisk dos har drospirenon även antiandrogena och milda antimineralkortikoida egenskaper. Det har ingen östrogen, glukokortikoid och antiglukokortikoid aktivitet. Detta ger drospirenon en farmakologisk profil som nära liknar den för det naturliga hormonet progesteron.

Det finns indikationer från kliniska studier på att de milda antimineralkortikoida egenskaperna hos etinylestradiol/drospirenon ger en mild antimineralkortikoid effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Drospirenon

Absorption

Peroralt administrerat drospirenon absorberas snabbt och nästan fullständigt. Maximala serumkoncentrationer av den aktiva substansen på cirka 38 ng/ml uppnås cirka 1–2 timmar efter en engångsdos. Biotillgängligheten är mellan 76 och 85 %.

Samtidigt intag av mat påverkar inte biotillgängligheten för drospirenon.

Distribution

Efter peroral administrering minskar drospirenonnivåerna i serum med en terminal halveringstid på 31 timmar.

Drospirenon är bundet till serumalbumin och binder inte till könshormonbindande globulin (SHBG) eller kortikoidbindande globulin (CBG). Endast 3–5 % av de totala serumkoncentrationerna av den aktiva substansen föreligger som fri steroid. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG påverkar inte drospirenonens proteinbindning. Den genomsnittliga synbara distributionsvolymen för drospirenon är $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolism

Drospirenon metaboliseras i hög grad efter peroral administrering. Huvudmetaboliterna i plasma är syraformen av drospirenon, skapad genom öppning av laktoringen, och 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, bildad genom reduktion och efterföljande sulfatisering. Drospirenon kan även genomgå oxidativmetabolism katalyserad av CYP3A4.

Drospirenon är *in vitro* kapabel att hämma cytokrom P450-enzymerna CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 svagt till måttligt.

Eliminering

Metabol clearance för drospirenon i serum är $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Endast spårmängder av drospirenon utsöndras i oförändrad form. Metaboliterna av drospirenon utsöndras via faeces och urin i ett förhållande på cirka 1,2 till 1,4. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter via urin och faeces är cirka 40 timmar.

Steady state-förhållanden

Under en behandlingscykel är den maximala steady state-koncentrationen för drospirenon i serum cirka 70 ng/ml och denna nås efter cirka 8 dagars behandling. Drospirenonnivåerna i serum ackumuleras med en faktor på cirka 3 som en följd av förhållandet mellan terminal halveringstid och doseringsintervall.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Steady state-serumnivåerna av drospirenon hos kvinnor med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance CLcr, 50–80 ml/min) var jämförbar med dem hos kvinnor med normal njurfunktion. Serumnivåerna av drospirenon var i genomsnitt 37 % högre hos kvinnor med måttligt nedsatt njurfunktion (CLcr 30–50 ml/min) jämfört med dem hos kvinnor med normal njurfunktion. Drospirenon tolererades också väl av kvinnor med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion. Drospirenonbehandling visade ingen kliniskt signifikant effekt på kaliumkoncentrationen i serum.

Nedsatt leverfunktion

I en endosstudie minskade oral clearance (CL/F) med cirka 50 % hos frivilliga försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med hos personer med normal leverfunktion. Den observerade minskningen av drospirenonclearance hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion kunde inte kopplas till någon tydlig skillnad när det gäller kaliumkoncentrationerna i serum. Inte heller vid diabetes och samtidig behandling med spironolakton (två faktorer som kan predisponera en patient för hyperkalemi) sågs någon ökning av kaliumkoncentrationerna i serum över den övre gränsen för normalt. Slutsatsen är således att drospirenon tolereras väl av patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B).

Etniska grupper

Inga kliniskt relevanta skillnader mellan japanska och kaukasiska kvinnor avseende farmakokinetiken för etinylestradiol eller drospirenon har observerats.

Etinylestradiol

Absorption

Peroralt administrerat etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt. Maximala serumkoncentrationer på 100 pg/ml uppnås inom 1–2 timmar efter administrering av 30 mikrog. Etinylestradiol genomgår en betydande första passage effekt med stora inter-individuella skillnader. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 45 %.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen för etinylestradiol är 5 l/kg och bindningen till plasmaproteiner är ca 98%. Etinylestradiol inducerar syntesen av könshormonbindande globuliner (SHBG) och kortikoidbindande globuliner (CBG) i levern. Vid behandling med 30 mikrog etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen SHBG från 70 till ca 350 nmol/l.

Etinylestradiol utsöndras i små mängder i bröstmjölk (0,02% av dosen).

Metabolism

Etinylestradiol genomgår betydande första-passage-metabolism i mag-tarmkanalen och i levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering, men det bildas även ett stort antal hydroxylerade och metylerade metaboliter. Dessa återfinns som fria metaboliter och som konjugat med glukuronider och sulfater. Den metaboliska clearancehastigheten för etinylestradiol är cirka 5 ml/min/kg.

Etinylestradiol är *in vitro* en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2 samt även en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2.

Eliminering

Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form i någon större omfattning. Metaboliterna för etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för metabolitutsöndringen är cirka 1 dygn. Elimineringshalveringstiden för etinylestradiol är cirka 20 timmar.

Steady state-förhållanden

Steady state-förhållanden uppnås under den andra halvan av behandlingscykeln och serumnivåerna av etinylestradiol ackumuleras med en faktor på cirka 1,4–2,1.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos försöksdjur var effekterna av etinylestradiol och drospirenon begränsade till sådana som förknippas med substansens kända farmakologiska verkan. Framför allt reproduktionstoxicitetsstudierna visade embryotoxiska och fetotoxiska effekter på djur som anses vara artspecifika. Vid exponeringar som överskrider dem som gäller för användare av Rubira observerades effekter på sexuell differentiering hos råttfoster men inte hos apor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aktiv filmdragerad tablett (gula):

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Krosprovidon

Povidon
Polysorbat 80
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Gul järnoxid (E172)

Placebotabletter (vita):

Tablettkärna:

Vattenfri laktos
Povidon
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av aluminium och PVC/PVDC-film.

Förpackningsstorlekar:

1 x 28 filmdragerade tabletter (21 aktiva tabletter och 7 placebotabletter)
2 x 28 filmdragerade tabletter (21 aktiva tabletter och 7 placebotabletter)
3 x 28 filmdragerade tabletter (21 aktiva tabletter och 7 placebotabletter)
6 x 28 filmdragerade tabletter (21 aktiva tabletter och 7 placebotabletter)
13 x 28 filmdragerade tabletter (21 aktiva tabletter och 7 placebotabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24740

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.12.2011
Datum för det senaste förnyelsen: 02.07.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.06.2022