

 3. maj 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Asubtela, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28303

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Asubtela

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,03 mg ethinylestradiol og 3 mg drospirenon.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Lactosemonohydrat 62 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Gule, runde, filmovertrukne tabletter med en diameter på 5,7 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Svangerskabsforebyggelse

I forbindelse med beslutningen om at ordinere Asubtela skal der tages hensyn til den enkelte kvindes risikofaktorer for venøs tromboemboli (VTE), samt til, hvordan risikoen for VTE med Asubtela er, sammenlignet med andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen (se pkt. 4.3 og 4.4).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

**Anvendelse af Asubtela**

Tabletterne skal tages hver dag på omtrent samme tidspunkt i den rækkefølge, der fremgår af blisterpakningen, eventuelt med lidt væske efter behov. Der tages en tablet daglig i 21 på hinanden følgende dage. Hver efterfølgende pakning startes dagen efter en tabletfri pause på 7 dage, hvorunder der som regel forekommer en pauseblødning. Denne starter som regel på dag 2-3 efter den sidste tablet og vil ikke nødvendigvis være ophørt, før næste pakning påbegyndes.

Initiering af Asubtela

* Ingen forudgående brug af hormonal kontraception (inden for den seneste måned)

Tabletindtagelsen skal begynde på dag 1 i kvindens naturlige cyklus (dvs. hendes menstruations første dag).

* Skift fra et kombineret hormonalt antikonceptionsmiddel (kombinations-p-pille, vaginalring eller depotplaster)

Kvinden skal helst begynde med at tage Asubtela dagen efter den sidste aktive tablet (den sidste tablet, der indeholder det aktive stof) af hendes hidtidige kombinations-p-piller, men senest dagen efter de hidtidige kombinations-p-pillers sædvanlige tabletfri periode eller placeboperiode. Hvis kvinden hidtil har benyttet vaginalring eller depotplaster, skal hun helst begynde at tage Asubtela, den dag ringen eller plasteret fjernes, men senest på det tidspunkt, hvor den næste applicering skulle have fundet sted.

* Skift fra et rent gestagenpræparat (minipiller, injektion, implantat) eller fra et gestagen-frigørende intrauterint system (IUS).

Kvinden kan skifte fra minipiller når som helst (fra implantat eller gestagenspiral samme dag, denne fjernes, og fra injektion på datoen for næste injektion), men i alle tilfælde bør hun rådes til at supplere med en barrieremetode i de første 7 dages tabletindtagelse.

* Efter abort i første trimester

Kvinden kan begynde med det samme. Gør hun det, er det ikke nødvendigt at benytte supplerende svangerskabsforebyggelse.

* Efter fødsel eller abort i andet trimester

Kvinden skal rådes til at starte på dag 21 til 28 efter fødsel eller abort i andet trimester. Hvis kvinden starter senere, bør hun rådes til at supplere med en barrieremetode i de første 7 dage. Hvis kvinden allerede har haft samleje, bør graviditet dog udelukkes, før hun begynder at tage kombinations-p-piller, eller hun skal vente, indtil sin første menstruation.

For ammende kvinder, se pkt. 4.6.

**Glemte tabletter**

Hvis det er mindre end 12 timer siden, at kvinden skulle have taget en tablet, er den svangerskabsforebyggende virkning ikke nedsat. Kvinden skal tage tabletten, så snart hun kommer i tanke om det, og de følgende tabletter tages som normalt.

Hvis det er **mere end 12 timer** siden, at kvinden skulle have taget en tablet, kan den svangerskabsforebyggende virkning være nedsat. Håndtering af glemte tabletter kan ske efter én af følgende to grundregler:

1.Tabletterne må aldrig seponeres i mere end 7 dage.

2. Det kræver 7 dages uafbrudt tabletindtagelse at opnå tilstrækkelig undertrykkelse af hypothalamus-hypofyse-ovarie-aksen.

I daglig praksis kan derfor gives følgende råd:

*Uge 1*

Kvinden skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun kommer i tanke om det, selvom det betyder, at hun skal tage to tabletter på en gang. Herefter skal hun fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Samtidig bør hun benytte en barrieremetode, f.eks. kondom, i de næste 7 dage. Hvis kvinden har haft samleje i løbet af de foregående 7 dage, skal muligheden for graviditet overvejes. Jo flere tabletter, der glemmes, og jo tættere de ligger på den tabletfri periode, desto højere er risikoen for graviditet.

*Uge 2*

Kvinden skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun kommer i tanke om det, selvom det betyder, at hun skal tage to tabletter på en gang. Herefter skal hun fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Forudsat at tabletterne er taget korrekt i de 7 dage, der er gået forud for den første glemte tablet, er det ikke nødvendigt at benytte supplerende svangerskabsforebyggelse. Hvis hun imidlertid har glemt mere end 1 tablet, skal kvinden rådes til at benytte supplerende svangerskabsforebyggelse i 7 dage.

*Uge 3*

Risikoen for nedsat pålidelighed er overhængende på grund af den forestående tabletfri periode på 7 dage.

Nedsat svangerskabsforebyggende virkning kan dog stadig forhindres ved at justere tabletindtagelsen. Forudsat at tabletterne er taget korrekt i de 7 dage, der er gået forud for den første glemte tablet, er det ikke nødvendigt at benytte supplerende svangerskabs­forebyggelse, såfremt én af følgende to valgmuligheder benyttes. I modsat fald skal kvinden rådes til at følge den første af de to valgmuligheder og samtidig benytte supplerende svangerskabsforebyggelse i de næste 7 dage.

1. Kvinden skal tage den sidst glemte tablet, så snart hun kommer i tanke om det, selvom det betyder, at hun skal tage to tabletter på en gang. Herefter skal hun fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Kvinden skal påbegynde næste blisterpakning umiddelbart herefter, dvs. uden at holde pause mellem de to pakninger. Det er ikke sandsynligt, at kvinden får sin menstruation før afslutningen på den anden pakning, men hun kan opleve pletblødning eller gennembrudsblødning på de dage, hvor hun tager tabletterne.
2. Kvinden kan også rådes til at ophøre med at tage tabletter fra den blisterpakning, hun er i gang med. I så fald skal hun holde en tabletfri pause i op til 7 dage, inklusive de dage, hvor hun har glemt at tage tabletterne, og derefter fortsætte med den næste blisterpakning.

Hvis kvinden har sprunget tabletter over og ikke får menstruation i den første sædvanlige tabletfri periode, skal muligheden for graviditet overvejes.

**Rådgivning i tilfælde af gastrointestinale forstyrrelser**

I tilfælde af svære gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. opkastning eller diarré) er der muligvis ikke sket fuldstændig absorption, og der skal anvendes supplerende svangerskabsforebyggelse. Hvis kvinden kaster op inden for 3-4 timer efter indtagelse af en tablet, skal hun hurtigst muligt tage en ny tablet (en reservetablet). Den nye tablet skal så vidt muligt tages inden for 12 timer efter det normale tidspunkt for tabletindtagelse. Hvis der er gået mere end 12 timer, følges vejledningen for glemte tabletter i pkt. 4.2 "Glemte tabletter". Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin hidtidige tidsplan for tabletindtagelsen, skal hun tage den eller de nødvendige ekstra tabletter fra en anden blisterpakning.

**Udskydelse af en pauseblødning**

Hvis hun vil udskyde sin menstruation, skal kvinden fortsætte med endnu en blisterpakning med Asubtela uden en tabletfri periode. Hun kan udskyde menstruationen, så længe hun vil, indtil slutningen af den anden pakning. Under udskydelsen kan kvinden opleve gennembrudsblødning eller pletblødning. Regelmæssig indtagelse af Asubtela genoptages efter den sædvanlige tabletfri periode på 7 dage.

Hvis kvinden ønsker at flytte sine menstruationer til en anden ugedag end hidtil, kan hun rådes til at afkorte den forestående tabletfri periode med det ønskede antal dage. Jo kortere den tabletfri periode er, desto højere er risikoen for, at hun ikke får en pauseblødning, men i stedet oplever gennembrudsblødning og pletblødning, mens hun tager den næste blisterpakning (præcis som ved udskydelse af en menstruation).

**Yderligere oplysninger om særlige populationer**

*Pædiatrisk population*

Asubtela er kun indiceret efter menarchen. Baseret på epidemiologiske data, der er indhentet fra mere end 2.000 unge kvinder under 18 år, er der ingen data, der tyder på, at sikkerheden og virkningen i denne unge aldersgruppe er anderledes end den klarlagte sikkerhed og virkning hos kvinder over 18 år.

*Ældre*

Asubtela er ikke indiceret efter menopausen.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Asubtela er kontraindiceret hos kvinder med svær leversygdom (se pkt. 4.3 og 5.2).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Asubtela er kontraindiceret hos kvinder med svært nedsat nyrefunktion eller akut nyresvigt (se pkt. 4.3 og 5.2).

Administration

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Kombinations-p-piller bør ikke benyttes, hvis en eller flere af nedenstående tilstande er til stede. Hvis en eller flere af tilstandene debuterer under brugen af kombinations-p-piller, skal produktet omgående seponeres.

* Tilstedeværelse af eller risiko for venøs tromboemboli (VTE)
* Venøs tromboemboli – nuværende VTE (behandlet med antikoagulans) eller tidligere (f.eks. dyb venetrombose [DVT] eller lungeemboli [PE])
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for venøs tromboemboli, f.eks. APC resistens (herunder faktor V Leiden), antitrombin III mangel, protein C mangel, protein S mangel
* Større operation med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
* En høj risiko for venøs tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
* Tilstedeværelse af eller risiko for arteriel tromboemboli (ATE)
* Arteriel tromboemboli – nuværende arteriel tromboemboli, tidligere arteriel tromboemboli (f.eks. myokardieinfarkt) eller prodromalsymptomer (f.eks. angina pectoris)
* Cerebrovaskulær sygdom – nuværende apopleksi, tidligere apopleksi eller prodromalsymptomer (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, TIA)
* Kendt arvelig eller erhvervet disposition for arteriel tromboemboli, f.eks. hyperhomocysteinæmi og antifosfolipid antistoffer (anticardiolipin antistoffer, lupusantikoagulans).
* Migræne med fokale neurologiske symptomer i anamnesen.
* En høj risiko for arteriel tromboemboli pga. tilstedeværelse af flere risikofaktorer (se pkt. 4.4) eller pga. tilstedeværelse af én alvorlig risikofaktor såsom:
* diabetes mellitus med vaskulære symptomer
* svær hypertension
* svær dyslipoproteinæmi
* Nuværende eller tidligere alvorlig hepatisk sygdom, forudsat at værdierne for leverfunktion ikke er normaliseret.
* Alvorlig nyreinsufficiens eller akut nyresvigt.
* Tilstedeværelse af levertumorer (benigne eller maligne) eller disse i anamnesen.
* Kendte eller mistænkte maligne tilstande relateret til kønshormoner (f.eks. i genitalia eller mammae).
* Udiagnosticeret vaginalblødning.
* Hypersensitivitet over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Asubtela er kontraindiceret ved samtidig brug af lægemidler, der indeholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, lægemidler der indeholder glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Advarsler**

Hvis nogle af nedenstående tilstande eller risikofaktorer er til stede, skal Asubtela egnethed drøftes med kvinden.

I tilfælde af forværring eller første forekomst af en hvilken som helst af disse tilstande eller risikofaktorer skal kvinden informeres om at kontakte egen læge for at beslutte, om Asubtela bør seponeres.

Kredsløbsforstyrrelser

**Risiko for venøs tromboemboli (VTE)**

Anvendelsen af et kombineret hormonelt præventionsmiddel øger risikoen for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med ingen anvendelse. **Præparater, der indeholder levonorgestrel, norgestimat eller norethisteron er forbundet med den laveste risiko for VTE. Risikoniveauet for andre præparater som f.eks. Asubtela kan være op til to gange højere. Beslutningen om at anvende et andet præparat end et præparat med den laveste risiko for VTE, bør kun træffes efter en samtale med kvinden, så det sikres, at hun forstår risikoen for VTE med Asubtela, hvordan hendes aktuelle risikofaktorer påvirker denne risiko, og at hendes risiko for VTE er størst i det første år, hvor produktet anvendes. Der er også nogen evidens for, at risikoen øges, når behandling med et kombineret hormonelt præventionsmiddel genstartes efter en pause på 4 uger eller mere.**

Blandt kvinder, der ikke tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel og som ikke er gravide, vil ca. 2 ud af 10.000 udvikle en VTE i løbet af en periode på ét år. Risikoen kan imidlertid være meget højere hos den enkelte kvinde, afhængigt af kvindens underliggende risikofaktorer (se nedenfor).

Det vurderes[[1]](#footnote-1), at ud af 10.000 kvinder, der tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder drospirenon, vil mellem 9 og 12 kvinder udvikle en VTE i løbet af ét år. Dette kan sammenlignes med ca. 6[[2]](#footnote-2) hos kvinder, der tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel, der indeholder levonorgestrel.

I begge tilfælde er antallet af VTE’er pr. år lavere end det forventede antal under graviditet eller i postpartum-perioden.

VTE kan være dødelig i 1 2 % af tilfældene.



Trombose i andre blodkar er set ekstremt sjældent hos brugere af et kombineret hormonelt præventionsmiddel, f.eks. i hepatiske, mesenteriske, renale eller retinale vener og arterier.

**Risikofaktorer for VTE**

Risikoen for venøse tromboemboliske komplikationer hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, kan stige væsentligt, hvis kvinden har yderligere risikofaktorer, især hvis der er flere risikofaktorer (se tabel).

Asubtela er kontraindiceret, hvis en kvinde har flere risikofaktorer, som giver hende en høj risiko for venetrombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer – i dette tilfælde skal hendes samlede risiko for VTE tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

**Tabel: Risikofaktorer for VTE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor** | **Kommentar** |
| Fedme (*body mass index* på over 30 kg/m²) | Risikoen stiger væsentligt med øget BMI.Især vigtigt at tage hensyn til, hvis der også er andre risikofaktorer. |
| Langvarig immobilisering, større operation, alle operationer i ben eller bækken, neurokirurgi eller større traumeBemærk: Midlertidig immobilisering herunder flyrejse >4 timer kan også udgøre en risikofaktor for VTE, især hos kvinder med andre risikofaktorer | I disse situationer tilrådes det at seponere pille (i tilfælde med elektiv kirurgi mindst fire uger før) og ikke genoptage anvendelsen før to uger efter fuldstændig remobilisering. Der bør anvendes en anden præventionsmetode for at undgå uønsket graviditet.Antitrombotisk behandling skal overvejes, hvis Asubtela ikke er blevet seponeret på forhånd. |
| Positiv familieanamnese (venøs tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativt ung alder, f.eks. før 50 år) | Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel. |
| Andre helbredstilstande forbundet med VTE | Cancer, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk‑uræmisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsygdom (Crohns sygdom eller ulcerativ colitis) og seglcelleanæmi |
| Stigende alder | Især over 35 år |

Der er ingen konsensus om den mulige rolle af varikøse vener og superficiel trombophlebitis på forekomsten eller progressionen af venetrombose.

Den øgede risiko for tromboemboli i forbindelse med graviditet og især i puerperiet på 6 uger skal tages i betragtning (se pkt. 4.6 for oplysninger om "Graviditet og amning").

**Symptomer på VTE (dyb venetrombose og lungeemboli)**

Kvinden skal informeres om at søge akut lægehjælp, hvis der opstår symptomer, og fortælle sundhedspersonalet, at hun tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel.

Symptomer på dyb venetrombose (DVT) kan omfatte:

- unilateral hævelse af benet og/eller foden eller langs en vene i benet;

- smerte eller ømhed i benet, som muligvis kun mærkes, når personen står eller

 går,

- øget varme i det pågældende ben; rød eller misfarvet hud på benet.

Symptomer på lungeemboli (PE) kan omfatte:

- pludseligt opstået uforklaret åndenød eller hurtig vejrtrækning;

- pludseligt opstået hoste, som kan være forbundet med hæmoptyse;

- stærk smerte i brystet;

- svær ørhed eller svimmelhed;

- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

Nogle af disse symptomer (f.eks. "åndenød", "hoste") er uspecifikke og kan misfortolkes som mere almindelige eller mindre alvorlige hændelser (f.eks. luftvejsinfektioner).

Andre tegn på vaskulær okklusion kan omfatte: pludseligt opstået smerte, hævelse og blålig misfarvning af en ekstremitet.

Hvis okklusionen forekommer i øjnene, kan symptomerne gå fra smertefri synsforstyrrelser til senere synstab. Synstab kan nogle gange forekomme næsten øjeblikkeligt.

**Risiko for arteriel tromboemboli (ATE)**

Epidemiologiske studier har forbundet anvendelse af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen med en øget risiko for arteriel tromboemboli (myokardieinfarkt) eller med cerebrovaskulær hændelse (f.eks. transitorisk iskæmisk attak, apopleksi). Arterielle tromboemboliske hændelser kan være dødelige.

**Risikofaktorer for ATE**

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikationer eller cerebrovaskulær hændelse hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, stiger hos kvinder med risikofaktorer (se tabel). Asubtela er kontraindiceret, hvis en kvinde har én alvorlig eller flere risikofaktorer for ATE, som giver hende en høj risiko for arteriel trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinde har mere end én risikofaktor, er det muligt, at stigningen i risiko er højere end summen af de individuelle faktorer – i dette tilfælde skal hendes samlede risiko tages i betragtning. Et kombineret hormonelt præventionsmiddel bør ikke ordineres, hvis balancen mellem fordele og risici anses for at være negativ (se pkt. 4.3).

**Tabel: Risikofaktorer for ATE**

|  |  |
| --- | --- |
| **Risikofaktor** | **Kommentar** |
| Stigende alder | Især over 35 år |
| Rygning | Kvinden skal rådes til ikke at ryge, hvis hun ønsker at bruge et kombineret hormonelt præventionsmiddel. Kvinder over 35 år, der fortsætter med at ryge, skal stærkt tilrådes at bruge en anden præventionsmetode. |
| Hypertension |  |
| Fedme (*body mass index* på over 30 kg/m2) | Risikoen stiger væsentligt med stigningen i BMI.Især vigtigt hos kvinder med yderligere risikofaktorer |
| Positiv familieanamnese (arteriel tromboemboli hos en søskende eller en forælder, især i en relativ ung alder, f.eks. under 50 år) | Hvis der er formodning om en arvelig disposition, bør kvinden henvises til en specialist med henblik på rådgivning, inden der træffes beslutning om anvendelse af et kombineret hormonelt præventionsmiddel. |
| Migræne | En øget anfaldsfrekvens eller sværere migræneanfald (som kan være prodromal­symptomer for en cerebrovaskulær hændelse) under anvendelse af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen kan være en grund til øjeblikkelig seponering |
| Andre helbredstilstande associeret med uønskede vaskulære hændelser | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinæmi, hjerteklapsygdom og atrieflimren, dyslipoproteinæmi og systemisk lupus erythematosus. |

**Symptomer på ATE**

Kvinden skal informeres om at søge akut lægehjælp, hvis der opstår symptomer, og fortælle sundhedspersonalet, at hun tager et kombineret hormonelt præventionsmiddel.

Symptomer på en cerebrovaskulær hændelse kan omfatte:

* + pludseligt opstået følelsesløshed eller muskelsvaghed i ansigtet, armen eller benet, især på den ene side af kroppen;
	+ pludseligt opstået gangbesvær, svimmelhed, tab af balance eller koordination;
	+ pludseligt opstået forvirring, tale- og forståelsesbesvær;
	+ pludseligt opstået synsbesvær på et eller begge øjne
	+ pludseligt opstået svær eller langvarig hovedpine uden kendt årsag;
	+ bevidsthedstab eller besvimelse med eller uden krampeanfald.

Forbigående symptomer indikerer, at hændelsen er et transitorisk iskæmisk attak (TIA).

Symptomer på myokardieinfarkt kan omfatte:

* smerte, ubehag, tryk, tyngdefornemmelse, en knugende fornemmelse eller oppustethed i brystet, armen eller under brystbenet;
* ubehag, der stråler ud til ryggen, kæben, halsen, armen, maven;
* mæthedsfølelse, fordøjelsesbesvær eller kvælningsfornemmelse;
* sveden, kvalme, opkastning eller svimmelhed;
* ekstrem svækkelse, angst eller åndenød;
* hurtige eller uregelmæssige hjerteslag.

**Tumorer**

Der er rapporteret en øget risiko for cervixcancer hos langtidsbrugere (> 5 år) af kombinations-p-piller i visse epidemiologiske undersøgelser, men der er stadig delte meninger om, i hvor høj grad dette resultat kan tilskrives de konfunderende virkninger af seksuel adfærd og andre faktorer som f.eks. human papillomavirus (HPV).

En metaanalyse fra 54 epidemiologiske undersøgelser har vist, at der er en let forhøjet relativ risiko (RR = 1,24) for diagnosticering af brystcancer hos kvinder, der aktuelt tager kombinations-p-piller. Den forhøjede risiko forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter endt brug af kombinations-p-pillerne. Da brystcancer er sjældent hos kvinder under 40 år, er det forhøjede antal brystcancer-diagnoser hos kvinder, der bruger kombinations-p-pillebrugere eller har gjort det for nylig, lille i forhold til den overordnede risiko for brystcancer. Disse undersøgelser giver ikke evidens for en årsagssammenhæng. Det observerede mønster med forhøjet risiko kan skyldes, at brystcancer diagnosticeres tidligere hos brugere af kombinations-p-piller, kombinations-p-pillernes biologiske virkninger eller en kombination af disse. Brystcancer, der diagnosticeres hos kvinder, som på et tidspunkt i deres liv har brugt kombinations-p-piller, er generelt mindre klinisk fremskreden end cancer, der diagnosticeres hos kvinder, som aldrig har brugt kombinations-p-piller.

I sjældne tilfælde er der hos brugere af kombinations-p-piller rapporteret om benigne levertumorer og i endnu sjældnere tilfælde maligne levertumorer. I isolerede tilfælde har disse tumorer ført til livstruende intra-abdominale blødninger. Hvis der hos brugere af kombinations-p-piller optræder svære smerter i øvre abdomen, forstørret lever eller tegn på intra-abdominal blødning, bør levertumor derfor overvejes i differentialdiagnosen.

Ved brug af kombinations-p-piller med højere dosis (50 µg ethinylestradiol) nedsættes risikoen for endometrie- og ovariecancer. Det er endnu ikke bekræftet, om dette også gælder kombinations-p-piller med lavere dosis.

**Andre tilstande**

Gestagenkomponenten i Asubtela er en aldosteron-antagonist med kaliumbesparende egenskaber. I de fleste tilfælde forventes der ingen stigning i kaliumniveauerne. I en klinisk undersøgelse øgedes serumkalium imidlertid let, men ikke signifikant, hos patienter med mildt eller moderat nedsat nyrefunktion ved samtidig brug af kaliumbevarende lægemidler og drospirenon. Det anbefales derfor at kontrollere serumkalium i første behandlingscyklus hos patienter med nyreinsufficiens, hvis serumkaliumniveau før behandlingen lå i det øvre referenceområde, især ved samtidig indtagelse af kaliumbesparende lægemidler (se også pkt. 4.5).

Kvinder med personlig eller familiær anamnese med hypertriglyceridæmi kan have øget risiko for pancreatitis ved brug af kombinations-p-piller.

Selv om små blodtryksstigninger er rapporteret hos mange kvinder, der tager kombinations-p-piller, er klinisk relevante stigninger sjældne. Kun i disse sjældne tilfælde tilrådes det at seponere kombinations-p-pillerne øjeblikkeligt. Hvis konstant forhøjede blodtryksværdier eller et betydeligt forhøjet blodtryk under brug af kombinations-p-piller ved eksisterende hypertension ikke responderer tilstrækkeligt på antihypertensiv behandling, bør kombinations-p-pillerne seponeres. Brugen af kombinations-p-piller kan genoptages, hvis der kan opnås normale blodtryksværdier med antihypertensiv behandling.

Følgende tilstande kan ifølge indberetninger forekomme eller forværres under såvel graviditet som brug af kombinations-p-piller, men evidensen for en sammenhæng med brug af kombinations-p-piller er ikke entydig: Gulsot og/eller pruritus relateret til cholestase, galdesten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hæmolytisk uræmisk syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerose-relateret nedsat hørelse.

Eksogene østrogener kan fremkalde eller forværre symptomer på hereditær og erhvervet angioødem.

Akut eller kronisk forstyrrelse af leverfunktionen kan nødvendiggøre seponering af kombinations-p-piller, indtil leverfunktionsmarkørerne vender tilbage til det normale. Recidiverende cholestatisk gulsot og/eller cholestase-relateret pruritus, som tidligere er opstået under graviditet eller under tidligere brug af kønshormoner, nødvendiggør seponering af kombinations-p-pillerne.

Selv om kombinations-p-piller kan påvirke perifer insulinresistens og glucosetolerans, er der ingen evidens for et behov for at ændre det terapeutiske regime hos diabetikere, der bruger lavdosis-kombinations-p-piller (indeholdende < 0,05 mg ethinylestradiol). Kvinder med diabetes bør dog observeres nøje, især i den første tid, de tager kombinations-p-piller.

Der er rapporteret om forværring af endogen depression, epilepsi, Crohns sygdom samt ulcerøs colitis under brug af kombinations-p-piller.

Chloasma kan undertiden forekomme, særlig hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder med tendens til chloasma bør undgå eksponering for sollys eller ultraviolet stråling, mens de tager kombinations-p-piller.

Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.8). Depression kan være alvorligt og er en velkendt risikofaktor for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at kontakte deres læge, hvis de oplever humørsvingninger og depressive symptomer, herunder kort tid efter behandlingsstart.

Dette lægemiddel indeholder 62 mg lactose pr. tablet. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**Lægeundersøgelse/-konsultation**

En komplet anamnese (herunder familieanamnese) skal indhentes, og graviditet skal udelukkes inden opstart eller genoptagelse af behandling med Asubtela. Blodtrykket skal måles og en fysisk undersøgelse skal foretages på baggrund af kontraindikationerne (se pkt. 4.3) og advarslerne (se pkt. 4.4). Det er vigtigt at gøre kvinden opmærksom på oplysningerne om venøs og arteriel trombose, herunder risikoen ved Asubtela sammenlignet med andre hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, symptomerne på VTE og ATE, de kendte risikofaktorer, samt hvad der skal gøres, hvis der opstår mistanke om en trombose.

Kvinden skal også informeres om at læse indlægssedlen omhyggeligt og at overholde den vejledning, der gives deri. Undersøgelsernes hyppighed og art skal baseres på etablerede retningslinjer i praksis og tilpasses den enkelte kvinde.

Kvinder skal oplyses om, at hormonelle præventionsmidler ikke beskytter mod hiv-infektioner (aids) og andre seksuelt overførte sygdomme.

**Nedsat virkning**

Kombinations-p-pillernes virkning kan nedsættes, f.eks. i tilfælde af, at tabletter glemmes (se pkt. 4.2), gastro-intestinale lidelser (se pkt. 4.2) eller samtidig medicinering (se pkt. 4.5).

**Nedsat cykluskontrol**

Ved alle kombinations-p-piller kan der optræde uregelmæssige blødninger (pletblødning eller gennembrudsblødning), især i de første måneder. Det giver derfor først mening at udrede uregelmæssige blødninger efter en tilvænningsperiode på omkring tre cyklusser.

Hvis de uregelmæssige blødninger fortsætter eller optræder efter hidtil regelmæssige cyklusser, bør ikke-hormonale årsager overvejes, og egnede diagnostiske foranstaltninger er indiceret for at udelukke malignitet eller graviditet. Dette kan eventuelt omfatte curettage.

Hos nogle kvinder kan pauseblødningen udeblive under den tabletfri periode. Hvis kvinden har taget kombinations-p-­pillerne i overensstemmelse med anvisningerne i pkt. 4.2, er det ikke sandsynligt, at hun er gravid. Hvis kombinations-p-pillerne ikke er blevet taget i overensstemmelse med disse anvisninger forud for den første udeblevne pauseblødning, eller hvis to pauseblødninger udebliver, skal graviditet dog udelukkes, før kvinden fortsætter med at tage kombinations-p-piller.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Bemærk: Produktresumé fra den samtidigt anvendte medicin bør konsulteres for at identificere potentielle interaktioner.

**Andre lægemidlers indvirkning på Asubtela**

Interaktioner kan forekomme med lægemidler, der inducerer mikrosomale enzymer, hvilket kan medføre øget clearance af kønshormoner, og kan føre til gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt.

Forholdsregler

Enzym-induktion kan allerede ses efter nogle få dages behandling. Maksimal enzym-induktion ses normalt inden for få uger. Efter ophør med behandling med lægemidlet kan enzym-induktion være opretholdt i omkring 4 uger.

Korttidsbehandling

Kvinder, der bliver behandlet med enzym-inducerende lægemidler, bør midlertidigt anvende en barrieremetode eller anden form for prævention ud over kombinations-p-pillen. Barrieremetoden skal anvendes så længe det samtidigt indgivne lægemiddel anvendes og i 28 dage efter seponering. Hvis behandlingen med lægemidlet forsætter efter kvinden har afsluttet en p-pillepakke, skal hun fortsætte med den næste p-pillepakke lige efter den forrige pakke uden den sædvanlige tabletfri periode.

Langtidsbehandling

Hos kvinder, der er i langtidsbehandling med enzym-inducerende aktive stoffer, anbefales et andet pålidelig, ikke-hormonelt præventionsmiddel.

Følgende interaktioner er beskrevet i litteraturen.

*Stoffer, der øger clearance af kombinations-p-piller (reduceret effekt af p-piller ved enzym-induktion)* f.eks. barbiturater, bosentan, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin og hiv-medicinen ritonavir, nevirapin og efavirenz, og muligvis også felbamat, griseofulvin, oxcarbazepin, topiramat samt produkter, der indeholder naturmedicinen perikum (hypericum perforatum).

*Lægemidler med forskellig virkning på clearance af kombinations-p-piller*

Når lægemidlerne administreres sammen med kombinations-p-piller, kan mange kombinationer af hiv-proteasehæmmere og non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, herunder kombinationer med hcv-hæmmere, øge eller reducere koncentrationerne af østrogen eller gestagener i plasma. Nettoeffekten af disse ændringer kan være klinisk relevant i nogle tilfælde.

Derfor skal lægen læse produktresuméet for samtidig indgivet hiv/hcv-medicin for at identificere potentielle interaktioner og eventuelt relaterede anbefalinger. I tvivlstilfælde skal kvinder, der får behandling med protease-hæmmere eller non-nucleosid revers transcriptasehæmmere, anvende yderligere barriereprævention.

*Lægemidler, der sænker clearance af kombinations-p-piller (enzym-hæmmere):*

Den kliniske relevans af potentielle interaktioner med enzym-hæmmere er endnu ukendt.

Samtidig administration af stærke CYP3A4-hæmmere kan øge plasmakoncentrationerne af østrogen eller progestin eller begge dele.

I et multidosisstudie med en kombination af drospirenon (3 mg/dag) og ethinylestradiol (0,02 mg/dag) øgede samtidig administration i 10 dage af den stærke CYP3A4-hæmmer ketoconazol AUC (0-24 t) for drospirenon og ethinylestradiol henholdsvis 2,7 og 1,4 gange.

Etoricoxib-doser på 60-120 mg/dag har vist sig at øge plasmakoncentrationerne af ethinylestradiol henholdsvis 1,4-1,6 gange, når det tages sammen med en kombinations-p-pille, der indeholder 0,035 mg ethinylestradiol.

**Asubtelas indvirkning på andre lægemidler**

Orale antikonceptionsmidler kan påvirke metabolismen af visse andre aktive stoffer. Plasma- og vævskoncentrationerne kan følgelig enten stige (f.eks. ciclosporin) eller falde (f.eks. lamotrigin).

Baseret på in vivo interaktionsstudier hos frivillige kvinder, der anvender omeprazol, simvastatin eller midazolam som markørsubstrat, er det usandsynligt, at der vil være en klinisk relevant interaktion mellem drospirenon i doser på 3 mg og den cytochrom P450-medierede metabolisme af andre aktive indholdsstoffer.

Kliniske data tyder på, at ethinylestradiol hæmmer clearance af CYP1A2-substrater, hvilket medfører en svag stigning i plasmakoncentrationerne (f.eks. theophyllin) eller en moderat stigning i plasmakoncentrationerne (f.eks. tizanidin).

**Farmakodynamiske interaktioner**

I forbindelse med kliniske studier med patienter, der blev behandlet for hepatitis C-virusinfektioner (HCV) med lægemidler, der indeholdt ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uden ribavirin, forekom transaminaseforhøjelser (ALAT), der var mere end 5 gange over den øvre normalgrænse (ULN), signifikant hyppigere hos kvinder, der bruger ethinylestradiol-holdige medicin såsom kombinerede hormonelle præventions­midler (CHC'er). Der blev desuden hos patienter, der blev behandlet med glecaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir også set ALAT-forhøjelser hos kvinder, der brugte ethinylestradiolholdige lægemidler såsom CHC'er

(se pkt. 4.3).

Derfor skal brugere af Asubtela skifte til en alternativ præventionsmetode (f.eks. kontraceptiva, der kun indeholder gestagen, eller ikke-hormonelle metoder), inden de begynder med disse behandlingskombinationer. Brugen af Asubtela kan genoptages 2 uger efter afslutning på disse behandlingskombinationer.

Hos patienter uden nyreinsufficiens viste samtidig brug af drospirenon og ACE-hæmmere eller NSAID-præparater ikke en signifikant virkning på serumkalium. Imidlertid er samtidig brug af Asubtela og aldosteronantagonister eller kaliumbesparende diuretika ikke blevet undersøgt. I sådanne tilfælde bør serumkalium kontrolleres under den første behandlingscyklus. Se desuden pkt. 4.4.

**Andre interaktioner**

Laboratorieprøver

Brugen af kontraceptive steroider kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratorieprøver, inklusive biokemiske parametre for lever-, thyroid-, adrenal- og renal funktionen, plasmaniveauerne for (transport)-proteiner, f.eks. kortikosteroid-bindende globulin og lipid/lipoprotein fraktioner, parametrene for kulhydratmetabolismen og parametrene for koagulationen og fibrinolysen. Ændringer forbliver sædvanligvis inden for det normale laboratorieområde. Drospirenon bevirker en stigning i plasma-renin-aktivitet og plasma-aldosteron induceret af dets milde antimineralkortikoide aktivitet.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

**Graviditet**

Asubtela er ikke indiceret under graviditet.

Hvis der opstår graviditet under brugen af Asubtela, skal præparat omgående seponeres. Omfattende epidemiologiske undersøgelser har hverken påvist øget risiko for fødselsdefekter hos børn født af kvinder, der tog kombinations-p-piller før graviditeten, eller teratogene effekter ved utilsigtet brug af kombinations-p-piller under graviditet.

Dyrestudier har vist bivirkninger under graviditet og amning (se pkt. 5.3). Baseret på disse data kan bivirkninger som følge af hormonpåvirkningen fra de aktive stoffer ikke udelukkes. Den generelle erfaring med brug af kombinations-p-piller under graviditet har imidlertid ikke givet evidens for bivirkninger hos mennesker.

De foreliggende data vedrørende brug af Asubtela under graviditet er for begrænsede til at tillade konklusioner angående negative virkninger af Asubtela på graviditet eller på fostrets eller den nyfødtes sundhed. Der foreligger til dato ingen relevante epidemiologiske data.

Den øgede risiko for VTE i post partum-perioden skal tages i betragtning, når behandling med Asubtela genoptages (pkt. 4.2 og 4.4).

**Amning**

Amning kan påvirkes af kombinations-p-piller, da de kan reducere mængden og ændre sammensætningen af modermælk. Derfor bør brug af kombinations-p-piller generelt frarådes, indtil barnet er fravænnet fuldstændigt. Der kan udskilles små mængder svangerskabsforebyggende steroider og/eller metabolitter deraf i modermælken under brug af kombinations-p-piller. Disse mængder kan påvirke barnet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er ikke observeret påvirkning af evnen til at føre bil eller betjene maskiner hos kvinder, der bruger kombinations-p-piller.

**4.8 Bivirkninger**

Vedrørende alvorlige bivirkninger hos kvinder, der bruger kombinations-p-piller, se pkt. 4.4.

Følgende bivirkninger er indberettet under brug af Asubtela:

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkningernes hyppigheder** |
|  | **Almindelig** **≥ 1/100 til <1/10** | **Ikke almindelig** **≥ 1/1.000 til****< 1/100** |  **Sjælden****≥ 1/10.000 til****< 1/1.000** | **Ikke kendt** |
| **Immunsystemet**  |  |  | HypersensitivitetAstma | Forværring af symptomer på hereditært og erhvervet angioødem |
| **Psykiske forstyrrelser** | Nedtrykthed  | Øget libidoNedsat libido |  |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine   |   |  |  |
| **Øre og labyrint** |  |  | Nedsat hørelse  |  |
| **Vaskulære sygdomme** | Migræne | HypertensionHypotension | Tromboemboli |  |
| **Mave-tarm-kanalen**  | Kvalme | OpkastningDiarré |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | AkneEksemKløeAlopeci | Erythema nodosumErythema multiforme |  |
| **Det reproduktive system og mammae** | Menstruations-forstyrrelser Pletblødning BrystsmerterØmhed i brystetVaginalt udflådVulvovaginal candidiasis  | Forstørrede brysterVaginal infektion  | Udflåd fra brystvorterne  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Væskeophobning VægtøgningVægttab  |  |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

En øget risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hændelser, herunder myokardieinfarkt, apopleksi, transitorisk iskæmisk attak, venetrombose og lungeemboli, er set hos kvinder, der bruger hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen. Dette omtales mere detaljeret i pkt. 4.4.

Følgende alvorlige bivirkninger er indberettet hos kvinder, der brugte kombinations-p-piller, og disse gennemgås i pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen:

* Venøse tromboemboliske lidelser
* Arterielle tromboemboliske lidelser
* Hypertension
* Levertumorer
* Forekomst eller forværring af tilstande, hvor sammenhæng med kombinations-p-pillebrug ikke er entydig: Crohns sygdom, ulcerøs colitis, epilepsi, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hæmolytisk uræmisk syndrom, cholestatisk gulsot
* Chloasma
* Akut eller kronisk forstyrrelse af leverfunktionen kan nødvendiggøre seponering af kombinations-p-piller, indtil leverfunktionsmarkørerne vender tilbage til det normale.

Brystkræft diagnosticeres en lille smule hyppigere blandt kvinder, der bruger kombinations-p-piller. Da brystcancer er sjældent hos kvinder under 40 år, er antalsforhøjelsen lille i forhold til den overordnede risiko for brystcancer. Årsagssammenhængen med kombinations-p-piller kendes ikke. For yderligere information, se pkt. 4.3 og 4.4.

Interaktioner

Gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt kan skyldes interaktioner mellem andre lægemidler (enzym-induktorer) og p-piller (se pkt. 4.5).

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er hidtil ingen erfaringer med overdosering med Asubtela. Ud fra den generelle erfaring med kombinations-p-piller er de symptomer, der eventuelt kan optræde i tilfælde af en overdosering: Kvalme, opkastning og bortfaldsblødning. Bortfaldsblødning kan endog forekomme hos piger, hvor menarchen endnu ikke er indtrådt, hvis de ved et uheld har taget lægemidlet. Der er ingen antidot, og det videre behandlingsforløb bør være symptomatisk.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Progestogener og estrogener, faste kombinationer, ATC-kode: G03AA12.

Pearl-indeks for metodesvigt: 0,09 (øvre grænse for tosidet 95 % konfidensinterval: 0.32)

Samlet Pearl-indeks (metodesvigt + patientsvigt): 0,57 (øvre grænse for tosidet 95 % konfidensinterval: 0.90).

Asubtelas antikonceptionelle virkning er baseret på interaktion mellem forskellige faktorer, hvoraf de vigtigste er undertrykkelse af ovulationen og ændringer i endometriet.

Asubtela er en kombinations-p-pille med østrogenet ethinylestradiol og gestagenet drospirenon. I terapeutiske doser har drospirenon desuden antiandrogene og milde antimineralkortikoide egenskaber. Det har ingen østrogen, glukokortikoid eller antiglukokortikoid aktivitet. Dermed har drospirenon en farmakologisk profil, der er meget lig det naturlige hormon progesteron.

Kliniske undersøgelser tyder på, at Asubtelas milde antimineralkortikoide egenskaber medfører en mild antimineralokortikoid virkning.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Drospirenon**

Absorption

Oralt administreret drospirenon absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt. Efter en enkelt administration opnås en maksimal serumkoncentration af det aktive stof på ca. 38 ng/ml efter 1-2 timer. Biotilgængeligheden er mellem 76 og 85 %. Samtidig fødeindtagelse har ingen indflydelse på biotilgængeligheden af drospirenon.

Fordeling

Efter oral administration falder serumkoncentrationen af drospirenon med en terminal halveringstid på 31 timer. Drospirenon bindes til serumalbumin, men bindes ikke til kønshormonbindende globulin (SHBG) eller kortikoidbindende globulin (CBG). Kun 3-5 % af de totale serumkoncentrationer af drospirenon findes som frit steroid. Den ethinylestradiol-inducerede stigning i SHBG har ingen indflydelse på serumprotein­bindingen af drospirenon. Drospirenons gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen er 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotransformation

Drospirenon metaboliseres i udstrakt grad efter oral administration. De væsentligste metabolitter i plasma er syreformen af drospirenon, dannet ved åbning af lakton-ringen, og 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, der dannes ved reduktion og efterfølgende sulfonering. Drospirenon er også underlagt oxidativ metabolisme katalyseret af CYP3A4.

In vitro kan drospirenon medføre en svag til moderat hæmning af cytochrom P450-enzymerne CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4.

Elimination

Den metaboliske clearancerate for drospirenon i serum er 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. Drospirenon i uændret form udskilles kun i spormængder. Drospirenons metabolitter udskilles i fæces og urin i forholdet ca. 1,2-1,4. Halveringstiden for udskillelse af metabolitterne i urin og fæces er ca. 40 timer.

Steady-State

I løbet af en behandlingscyklus opnås den maksimale steady-state serumkoncentration af drospirenon på ca. 70 ng/ml efter ca. 8 dages behandling. Serumniveauer af drospirenon akkumuleres med en faktor ca. 3 som følge af forholdet imellem den terminale halveringstid og doseringsintervallet.

Særlige patientpopulationer

*Virkning af nedsat nyrefunktion*

Steady-state serumkoncentrationer af drospirenon hos kvinder med mildt nedsat nyrefunktion (serumkreatinin-clearance CLcr 50-80 ml/min) svarede til serumkoncentrationerne hos kvinder med normal nyrefunktion. Serumkoncentrationerne af drospirenon var i gennemsnit 37 % højere hos kvinder med moderat nedsat nyrefunktion (CLcr 30-50 ml/min) i forhold til kvinder med normal nyrefunktion. Drospirenon-behandling var også veltolereret hos kvinder med mildt til moderat nedsat nyrefunktion. Drospirenon-behandlingen udviste ingen klinisk signifikant virkning på serumkaliumkoncentrationen

*Virkning af nedsat leverfunktion*

I et enkeltdosisstudie var den orale clearance (CL/F) ca. 50 % lavere hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion i forhold til forsøgspersoner med normal leverfunktion. Det observerede fald i drospirenons clearance hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion gav sig ikke udslag i nogen tydelig forskel med hensyn til serumkalium­koncentrationer. Selv ved diabetes og samtidig behandling med spironolacton (to faktorer, der kan prædisponere en patient for hyperkaliæmi) blev der ikke set en stigning i serumkaliumkoncentrationer over den øvre normalgrænse. Det kan konkluderes, at drospirenon tolereres godt af patienter med mildt eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B).

*Etniske grupper*

Der er ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i drospirenons eller ethinylestradiols farmakokinetik mellem japanske og kaukasiske kvinder.

**Ethinylestradiol**

Absorption

Ethinylestradiol absorberes hurtigt og fuldstændig efter indtagelsen. Efter administration af 30 µg opnås maksimale plasmakoncentrationer på 100 pg/ml 1-2 timer efter indtagelsen. Ethinylestradiol undergår en omfattende førstepassage-effekt, som udviser stor variation fra individ til individ. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 45 %.

Fordeling

Ethinylestradiol har et tilsyneladende fordelingsvolumen på 5 l/kg, og bindingen til plasmaproteiner er ca. 98 %. Ethinylestradiol inducerer syntese af SHBG og CBG i leveren. Under behandling med 30 µg ethinylestradiol steg plasmakoncentrationen af SHBG fra 70 til ca. 350 nmol/l.

Ethinylestradiol passerer over i modermælk i små mængder (0,02 % af dosis).

Biotransformation

Ethinylestradiol er underlagt en signifikant first-pass-metabolisme i tarm og lever. Ethinylestradiol metaboliseres primært ved aromatisk hydroxylering, men der dannes mange forskellige hydroxylerede og metylerede metabolitter, og disse er til stede som frie metabolitter og som konjugater med glucuronider og sulfat. Metabolisk clearancefrekvens for ethinylestradiol er ca. 5 ml/min/kg.

In vitro er ethinylestradiol en reversibel hæmmer af CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2 samt en mekanismebaseret hæmmer af CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

Elimination

Ethinylestradiol udskilles ikke i uændret form i væsentligt omfang. Ethinylestradiols metabolitter udskilles via urin og galde i forholdet 4:6. Halveringstiden for udskillelse af metabolitterne er ca. 1 døgn.Halveringstiden for elimination er 20 timer.

Steady-State

Steady-state opnås i anden halvdel af en behandlingscyklus, og serumkoncentrationerne af ethinylestradiol akkumulerer med en faktor ca. 1,4 til 2,1.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Hos forsøgsdyr har virkningerne af drospirenon og ethinylestradiol været begrænset til den kendte farmakologiske virkning. Studier af reproduktionstoksicitet har især afsløret embryotoksiske og føtotoksiske virkninger hos dyr, som anses for at være artsspecifikke. Der er observeret påvirkning af kønsdifferentieringen hos rottefostre, men ikke hos abefostre, ved eksponeringer, der var højere end hos brugere af Asubtela.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Prægelatineret majsstivelse

Crospovidon type A

Crospovidon type B

Povidon (E1201)

Polysorbat 80 (E433)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum (E553b)

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klar til let uigennemsigtig transparent PVC/PVDC-Al-blister.

Pakningsstørrelser

1×21, 2×21, 3×21, 6×21 og 13×21 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Exeltis Healthcare S.L

Avda. Miralcampo No. 7

Poligono Industriale Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara

Spanien

**Repræsentant**

Exeltis Sverige AB

Strandvägen 7A

114 56 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 50511

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. september 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 3. maj 2023

1. Disse forekomster blev vurderet fra de samlede epidemiologiske studiedata med anvendelse af relative risici for de forskellige præparater sammenlignet med hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel. [↑](#footnote-ref-1)
2. Middelværdi 5-7 pr. 10.000 kvindeår baseret på en relativ risiko for hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen, der indeholder levonorgestrel, versus ingen anvendelse på ca. 2,3-3,6. [↑](#footnote-ref-2)