

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Slinda 4 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Valkoiset kalvopäällysteiset vaikuttavat tabletit:

Yksi tabletti sisältää 4 mg drospirenonia.

Vihreät kalvopäällysteiset lumetabletit:

Tabletti ei sisällä vaikuttavia aineita.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi valkoinen, kalvopäällysteinen vaikuttava tabletti sisältää 17,5 mg laktoosia.

Yksi vihreä kalvopäällysteinen lumetabletti sisältää 55,5 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Vaikuttavat tabletit ovat valkoisia ja pyöreitä. Toiselle puolelle on kaiverrettu kirjain ”E” ja toiselle ”D”. Halkaisija on 5 mm.

Lumetabletit ovat vihreitä ja pyöreitä. Toiselle puolelle on kaiverrettu kirjain ”E” ja toiselle numero ”4”. Halkaisija on 5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Slinda-tablettien ottaminen

Nainen ottaa yhden tabletin päivittäin 28 peräkkäisenä päivänä. Ensimmäisinä 24 päivänä otetaan yksi valkoinen vaikuttava tabletti päivittäin ja seuraavina 4 päivänä yksi vihreä lumetabletti päivittäin. Tabletit on otettava joka päivä samaan aikaan siten, että tablettien ottoväli on aina 24 tuntia. Tabletit on otettava läpipainopakkaukseen merkityssä järjestyksessä. Mukana on tarroja, joihin on merkitty viikonpäivät. Naisen on valittava tarra, jonka ensimmäinen viikonpäivä vastaa tablettien käytön aloituspäivää, ja liimattava se läpipainopakkaukseen.

Ensimmäinen tabletti otetaan kuukautisvuodon ensimmäisenä päivänä. Tämän jälkeen tabletteja otetaan jatkuvasti. Seuraava pakkaus aloitetaan heti edellisen pakkauksen päätyttyä ilman taukoa.

Slinda-tablettien käytön aloittaminen

Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä (edeltävän kuukauden aikana)

Tablettien ottaminen aloitetaan naisen luonnollisen kuukautiskierron päivänä 1 (ensimmäisenä vuotopäivänä). Lisäehkäisyä ei tällöin tarvita.

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskaudenkeskeytyksen jälkeen

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskaudenkeskeytyksen jälkeen on suositeltavaa aloittaa Slindan käyttö heti raskaudenkeskeytyksen jälkeen. Tällöin ei tarvita lisäehkäisyä.

Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskaudenkeskeytyksen jälkeen

Slindan käyttö raskauden ehkäisyyn on suositeltavaa aloittaa 21–28 päivän kuluttua synnytyksestä tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneesta raskaudenkeskeytyksestä. Jos Slindan käyttö raskauden ehkäisyyn aloitetaan myöhemmin mutta ennen kuukautisten alkamista, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ja ensimmäisen viikon ajan on käytettävä lisäehkäisyä.

Imetys, ks. kohta 4.6.

Siirtyminen toisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta (yhdistelmäehkäisytableteista, ehkäisyrenkaasta tai -laastarista) Slindaan

Naisen tulee aloittaa Slindan käyttö seuraavana päivänä siitä, kun hän on ottanut edellisen yhdistelmä-ehkäisyvalmisteen viimeisen vaikuttavan tabletin (viimeisen tabletin, joka sisältää vaikuttavia aineita) tai ehkäisyrenkaan tai ehkäisy-laastarin poistopäivänä. Näissä tapauksissa lisäehkäisyä ei tarvita.

Nainen voi myös aloittaa Slindan käytön viimeistään tavanomaisen tabletti-, rengas- tai laastari-taukonsa jälkeisenä päivänä tai edellisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen lumetablettijakson jälkeisenä päivänä, mutta tällöin on suositeltavaa käyttää lisäehkäisyä mekaanista estemenetelmää Slinda-tablettien ensimmäisten 7 käyttöpäivän ajan.

Siirtyminen pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisy menetelmästä (pelkkää progestiinia sisältävistä ehkäisytableteista [minipillereistä], ehkäisyruiskeesta tai -kapselista tai progestiinia vapauttavasta ehkäisykierukasta [hormonikierukasta]) Slindaan

Nainen voi lopettaa muiden pelkkää progestiinia sisältävien ehkäisytablettien (minipillerien) käytön minä päivänä tahansa ja aloittaa Slinda-tablettien käytön seuraavana päivänä, 24 tunnin kuluessa edellisten minipillerien käytön lopettamisesta. Ehkäisykapselin tai hormonikierukan poiston jälkeen nainen voi siirtyä käyttämään Slindaa kapselin tai hormonikierukan poistopäivänä. Ehkäisyruiskeista Slinda-tabletteihin siirryttäessä nainen voi aloittaa Slindan käytön päivänä, jona seuraava ehkäisyruiske oli tarkoitus antaa. Lisäehkäisyä ei tarvita missään näistä tilanteista.

Tabletin unohtaminen

Tabletit on otettava 24 tunnin välein. Jos jonkin tabletin ottaminen myöhästyy, ehkäisyteho voi heikentyä ja naisen on harkittava mekaanisen estemenetelmän kuten kondomin käyttöä seuraavien 7 päivän ajan. Unohtunut tabletti on otettava heti kun asia muistuu mieleen, vaikka tällöin olisi otettava kaksi tablettia samaan aikaan. Tämän jälkeen nainen jatkaa tablettien ottamista tavanomaiseen aikaan.

Jos tabletteja unohtui ensimmäisellä viikolla Slinda-tablettien käytön aloittamisen jälkeen ja nainen oli yhdynnässä unohtamista edeltävän viikon aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon.

Jos tabletteja unohtui kolmannella tablettiviikolla, ehkäisytehon heikkenemisen riski on selvä, sillä 4 päivän hormoniton jakso on lähellä. Ehkäisytehon heikkeneminen voidaan kuitenkin estää

muuttamalla tablettien ottoaikataulua. Viimeisin unohtunut tabletti on otettava heti kun asia muistuu mieleen, vaikka tällöin olisi otettava kaksi tablettia samaan aikaan. Tämän jälkeen nainen jatkaa vaikuttavien tablettien ottamista tavanomaiseen aikaan. Käyttäjää kehoitetaan jättämään lumetabletit väliin ja siirtymään suoraan seuraavan läpipainopakkauksen vaikuttaviin tabletteihin.

Ohjeet ruoansulatuskanavan häiriöiden varalta

Vaikeiden ruoansulatuskanavan häiriöiden (esim. oksentelun tai ripulin) yhteydessä lääke ei välttämättä imeydy täydellisesti, ja lisäehkäisy on tarpeen.

Jos käyttäjä oksentaa tai hänellä on ripulia 3–4 tunnin kuluessa tabletin ottamisesta, on otettava uusi (korvaava) tabletti mahdollisimman pian. Uusi tabletti on otettava 12 tunnin kuluessa tablettien tavanomaisesta ottoajankohdasta, mikäli mahdollista. Jos yli 12 tuntia on kulunut, noudatetaan tabletin unohtamista koskevia ohjeita; ks. kohta 4.2, ”Tabletin unohtaminen”. Jos nainen ei halua muuttaa normaalia tabletinottoaikatauluaan, hänen on otettava ylimääräinen tabletti / ylimääräiset tabletit toisesta läpipainopakkauksesta.

Pediatriset potilaat

Slindan turvallisuus ja teho on varmistettu lisääntymisikäisillä naisilla. Murrosiän ohittaneilla alle 18-vuotiailla nuorilla valmisteen turvallisuus ja teho ovat oletettavasti samanlaiset kuin 18 vuotta täyttäneillä. Valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi ennen menarkea.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Pelkkää progestiinia sisältäviä ehkäisyvalmisteita kuten Slindaa ei saa käyttää jäljempänä lueteltavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa Slindan käytön aikana, valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi.

- Aktiivinen tromboembolinen häiriö laskimoissa.
- Ajankohtainen tai aiempi vaikea maksasairaus, mikäli maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta tai akuutti munuaisten vajaatoiminta.
- Tiedossa olevat tai epäillyt sukupuolihormoneille herkät maligniteetit.
- Diagnosoimaton verenvuoto emättimestä.
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos naisella on jokin jäljempänä mainittavista tiloista/riskitekijöistä, Slindan käytön etuja on verrattava tapauskohtaisesti naiselle koituviin mahdollisiin riskeihin ja tilanteesta on keskusteltava naisen kanssa ennen kuin hän päättää aloittaa Slindan käytön. Jos jokin näistä tiloista pahenee, vaikeutuu tai ilmenee ensimmäistä kertaa, naisen on otettava yhteys lääkäriinsä. Lääkäri päättää tällöin, tuleeko Slindan käyttö lopettaa.

Hyperkalemia

Drosiprenoni on kaliumia säästävä aldosteroniantagonisti. Useimmissa tapauksissa kaliumpitoisuus ei oletettavasti suurene. On kuitenkin suositeltavaa määrittää seerumin kaliumpitoisuus ensimmäisen hoitokierron aikana, jos naisella on munuaisten vajaatoiminta, hoitoa edeltävä seerumin kaliumpitoisuus on normaalialueen ylärajalla tai nainen käyttää samanaikaisesti kaliumia säästäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5).

Verenkiertohäiriöt

Epidemiologisten tutkimusten perusteella on vähän näyttöä siitä, että pelkkää progestiinia sisältävillä valmisteilla olisi yhteys sydäninfarktin tai aivojen tromboemolian riskin suurenemiseen. Kardiovaskulaari- ja aivotapahtumien riski liittyy pikemminkin korkeampaan ikään, hypertensioon ja tupakointiin. Jos naisella on hypertensio, pelkkää progestiinia sisältävien valmisteiden käyttö voi hieman suurentaa aivoverenkiertohäiriön riskiä.

Jotkin tutkimukset viittaavat siihen, että pelkkää progestiinia sisältävien valmisteiden käyttöön voi liittyä tromboemolisten laskimotapahtumien (syvän laskimotromboosin, keuhkoemolian) riskin lievää suurenemista; muutos ei kuitenkaan ole tilastollisesti merkitsevä. Tromboemolisten laskimotapahtumien (VTE) yleisesti tunnettuja riskitekijöitä ovat näiden tapahtumien esiintyminen käyttäjän anamneesissa tai sukuanamneesissa (VTE sisaruksella tai vanhemmalla melko nuorella iällä), ikä, lihavuus, pitkittynyt immobilisaatio, suuri leikkaus tai merkittävä trauma.

Hoito on lopetettava heti, jos naisella todetaan tai epäillään tromboottisen valtimo- tai laskimotapahtuman oireita. Leikkauksesta tai sairaudesta johtuvan pitkittyneen immobilisaation yhteydessä on harkittava Slindan käytön lopettamista.

Luiden aineenvaihdunta

Slinda-hoito johtaa seerumin estradiolipitoisuuksien pienenemiseen varhaista follikkelivaihetta vastaavalle tasolle. Toistaiseksi ei tiedetä, onko seerumin estradiolipitoisuuksien pienenemisellä kliinisesti merkittävää vaikutusta luuntiheyteen. Luuntiheyden lasku on erityinen huolenaihe nuoruudessa ja nuorella aikuisiällä, sillä tämä ajanjakso on kriittinen luumassan kertymisen kannalta. Ei tiedetä, johtaako luuntiheyden lasku tässä potilasryhmässä pienempään luun huippumassaan ja suurempaan murtumariskiin myöhemmällä iällä.

Rintasyöpä

Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että rintasyöpädiagnoosin suhteellinen riski on hieman suurentunut (RR = 1,24) ehkäisytablettien käytön aikana, lähinnä estrogeeni-progestiini-valmisteiden käytön aikana. Suurentunut riski häviää vähitellen 10 vuoden sisällä yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, joten rintasyöpädiagnoosien lisääntyminen yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä ja niitä äskettäin käyttäneillä naisilla on vähäistä suhteessa rintasyövän kokonaisriskiin. Tutkimuksissa ei saatu näyttöä syy-seuraussuhteesta. Havaittu riskin suureneneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta toteamisesta ehkäisytablettien käyttäjillä, ehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai näiden tekijöiden yhdistelmästä. Ehkäisytabletteja käyttäneillä naisilla rintasyövät todetaan yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin naisilla, jotka eivät ole koskaan käyttäneet ehkäisytabletteja.

Naisilla, jotka käyttävät pelkkää progestiinia sisältäviä valmisteita, rintasyöpädiagnoosin riski on todennäköisesti samaa luokkaa kuin yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä. Pelkkää progestiinia sisältävien valmisteiden käyttöä koskeva näyttö kuitenkin perustuu huomattavasti pienempiin käyttäjäpopulaatioihin ja on siksi epävarmempaa kuin yhdistelmäehkäisyvalmisteita koskeva näyttö.

Muut kasvaimet

Harvinaisissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on ilmoitettu hyvänlaatuisia maksakasvaimia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Maksakasvaimen mahdollisuus on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa, jos naisella on vaikeaa ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä verenvuodosta vatsaonteloon.

Kohdunulkoinen raskaus

Toisin kuin yhdistelmäehkäisytabletit, tavanomaiset minipillerit eivät estä ovulaatioita. Tämän takia suoja kohdunulkoista raskautta vastaan voi heikentyä. Slinda estää johdonmukaisesti ovulaation, mutta kohdunulkoisen raskauden mahdollisuus on silti otettava huomioon erotusdiagnostiikassa, jos naisella on amenorreaa tai vatsakipua.

Maksan toiminta

Slindan käyttö lopetetaan, jos kehittyy ikterus. Steroidihormonien metabolia voi olla huonoa, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta. Slindan käytön keskeyttäminen voi olla tarpeen akuuttien tai kroonisten maksan toimintahäiriöiden yhteydessä, kunnes maksan toimintakoearvot ovat normalisoituneet ja Slindan mahdollinen syy-yhteys tapahtumiin on poissuljettu.

Diabetes

Progestiinit saattavat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoosinsietoon. Ei kuitenkaan ole näyttöä siitä, että minipillereitä kuten Slindaa käyttävien diabeetikkojen lääkitystä tulisi muuttaa. Diabeetikkoja on kuitenkin seurattava tarkoin erityisesti tablettien ensimmäisinä käyttökuukausina. Erityinen tarkkaavuus on tarpeen, jos diabetespotilaalla on verisuonimuutoksia.

Muut tilat

Jos Slindan käytön aikana kehittyy pitkittynyt hypertensio tai verenpaine nousee merkittävästi eikä verenpainelääkitys tuota riittävää vastetta, on harkittava Slindan käytön lopettamista.

Kuten muitakin hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käytettäessä, maksaläiskiä voi esiintyä silloin tällöin etenkin naisilla, joille kehittyi niitä raskausaikana. Jos naisella on taipumusta saada maksaläiskiä, hänen tulee välttää altistumista auringonvalolle tai ultraviolettisäteilylle Slindan käytön aikana.

Masentuneisuus ja masennus ovat hormonaalisen ehkäisyn tiedossa olevia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, jos pian hoidon aloittamisen jälkeen ilmenee mielialan muutoksia ja masennusoireita.

Seuraavia tiloja on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että sukupuolihormonien käytön yhteydessä, mutta niiden yhteyttä progestiinien käyttöön ei ole vahvistettu: kolestaasiin liittyvä ikterus ja/tai kutina, sappikivet, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikentyminen ja (perinnöllinen) angioedeema.

Jokainen valkoinen vaikuttava tabletti sisältää 17,50 mg vedetöntä laktoosia, ja jokainen vihreä lumetabletti sisältää 55,50 mg laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Lääkärintarkastus/konsultaatio

Ennen Slinda-hoidon aloittamista tai uudelleen aloittamista naisen täydellinen anamneesi (myös sukuanamneesi) on käytävä läpi, ja raskauden mahdollisuus on suljettava pois. Verenpaine mitataan ja naiselle tehdään lääkärintarkastus, jossa otetaan huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). Naista kehoitetaan myös lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tutkimusten taajuus ja luonne päätetään tapauskohtaisesti tavanomaisten hoitokäytäntöjen perusteella.

Naiselle on kerrottava, että ehkäisytabletit eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) eivätkä muilta sukupuolitaudeilta.

Kuukautisvuotojen muuttuminen

Ovulaatioita estävien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kuten Slindan käytön yhteydessä voi esiintyä kuukautisvuotojen häiriöitä (ks. kohta 5.1).

Jos vuodot ovat hyvin tiheitä ja epäsäännöllisiä, on harkittava jonkin muun ehkäisymenetelmän käyttöä. Jos oireet pitkittyvät, orgaaniset syyt on suljettava pois. Jos hoidon aikana ei tule verenvuotoa emättimestä, tilanne riippuu siitä, onko tabletit otettu ohjeiden mukaisesti. Raskaustesti voi olla tarpeen.

Hoito on lopetettava, jos raskaus alkaa.

Tehon heikkeneminen

Minipillerien teho voi heikentyä esim. tablettien unohtumisen (ks. kohta 4.2), ruoansulatuskanavan häiriöiden (ks. kohta 4.2) tai samanaikaisen lääkityksen (ks. kohta 4.5) yhteydessä.

Laboratoriokokeet

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräiden laboratoriokokeiden tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunaisten ja munuaisten toiminnan biokemiallisiin parametreihin, (kantaja)proteiinien kuten kortikosteroideja sitovan globuliinin ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden pitoisuuksiin seerumissa, hiilihidraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Slindaan

Slindalla voi olla yhteisvaikutuksia mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa. Tämä voi suurentaa sukupuolihormonien puhdistumaa ja aiheuttaa läpäisyvuotoja ja/tai johtaa ehkäisyntestien epäonnistumiseen.

Hoito

Entsyymi-induktio voidaan todeta jo muutaman hoitopäivän kuluttua. Maksimaalinen entsyymi-induktio havaitaan yleensä muutaman viikon kuluttua. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymi-induktio voi jatkua vielä noin 4 viikon ajan.

Lyhytkestoinen hoito

Entsyymejä indusioivia lääkkeitä käyttävien naisten on käytettävä tilapäisesti minipillerien lisänä jotakin estemenetelmää tai muuta ehkäisymenetelmää. Estemenetelmää on käytettävä koko samanaikaisen lääkehoidon ajan sekä 28 päivän ajan sen loppumisen jälkeen.

Jos minipilleripakkauksen vaikuttavat tabletit loppuvat ennen kyseisen lääkehoidon päättymistä, lumetabletit on hävitettävä ja seuraava minipilleripakkaus on aloitettava heti.

Pitkäkestoinen hoito

Jos nainen käyttää pitkäkestoista lääkettä, jossa vaikuttavana aineena on entsyymejä indusoiva aine, on suositeltavaa käyttää lisäksi jotakin muuta luotettavaa, ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää.

Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia (lähinnä yhdistelmäehkäisyvalmisteita käytettäessä, mutta joskus myös minipillereitä käytettäessä).

Ehkäisyhormonien puhdistumaa suurentavat lääkeaineet (ehkäisyteho heikentyy entsyymi-induktion vuoksi), esim. seuraavat:

Barbituraatit, bosentaani, karbamatsipiini, fenytoiini, primidoni, rifampisiini ja HIV-lääkkeet ritonaviiri, nevirapiini ja efavirensi sekä mahdollisesti myös felbamaatti, griseofulviini, okskarbatsipiini, topiramaatti ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät (perinteiset) kasvirohdosvalmisteet.

Ehkäisyhormonien puhdistumaan vaihtelevasti vaikuttavat lääkeaineet:

Monet HIV-proteaasin estäjien (esim. ritonaviiri, nelfinaviiri) ja ei-nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (esim. nevirapiini, efavirensi) yhdistelmät ja/tai hepatiitti C -viruslääkkeitä (HCV-lääkkeitä; esim. bosepreviiri, telapreviiri) sisältävät yhdistelmät voivat suurentaa tai pienentää progestiinin pitoisuutta plasmassa, kun niitä annetaan yhtä aikaa sukupuolihormonien kanssa. Näiden muutosten nettovaikutus voi joissain tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Tästä syystä on perehdyttävä samanaikaisten HIV/HCV-lääkitysten valmisteyhteenvetoon mahdollisten yhteisvaikutusten ja niihin liittyvien ohjeiden tunnistamiseksi. Epävarmoissa tapauksissa

proteasiin estäjää tai ei-nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää käyttävän naisen on käytettävä lisäehkäisyä jotakin estemenetelmää.

Ehkäisyhormonien puhdistumaa pienentävät lääkkeaineet (entsyymitoiminnan estäjät):

Entsyymitoiminnan estäjien kanssa mahdollisesti esiintyvien yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Keskivahvojen tai vahvojen CYP3A4:n estäjien kuten atsolisienilääkkeiden (esim. flukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli), verapamiilin, makrolidien (esim. klaritromysiini, erytromysiini), diltiatseemin ja greippimehun samanaikainen anto voi suurentaa plasman progestiini-pitoisuuksia.

Moniannostutkimuksessa, jossa arvioitiin vahvan CYP3A4:n estäjän (ketokonatsolin) ja kahden drospirenonia sisältävän hormonivalmisteen (drospirenoni 3 mg + estradioli 1,5 mg ja drospirenoni 3 mg + etinyliestradioli 0,02 mg) samanaikaista antoa päivittäin 10 päivän ajan, drospirenonin AUC_(0-24h)-arvo suureni ensin mainittua valmistetta käytettäessä 2,3-kertaiseksi ja jälkimmäistä valmistetta käytettäessä 2,7-kertaiseksi.

Slindan vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet voivat vaikuttaa joidenkin muiden vaikuttavien aineiden metaboliaan. Pitoisuus plasmassa ja kudoksissa voi joko suurentua (esim. siklosporiini) tai pienentyä (esim. lamotrigiini).

On epätodennäköistä, että drospirenonilla olisi kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden sytokromi P450 -välitteisesti metaboloituvien vaikuttavien aineiden metaboliaan. Tämä käsitys perustuu *in vitro* -tutkimuksiin ja *in vivo* -tietoihin naisvapaaehtoisilla toteutetuista yhteisvaikutustutkimuksista, joissa käytettiin markkerisubstraatteina omepratsolia, simvastatiinia ja midatsolaamia.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Julkaistujen tietojen perusteella drospirenonin ja ACE:n estäjien tai tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö ei vaikuttanut merkittävästi seerumin kaliumpitoisuuksiin potilailla, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa. Slindan käyttöä yhdessä aldosteroniantagonistien tai kaliumia säästävien diureettien kanssa ei ole tutkittu. Tällaista yhdistelmää käytettäessä on määritettävä seerumin kaliumpitoisuus ensimmäisen hoitokierron aikana (ks. kohta 4.4).

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Slindaa ei saa käyttää raskauden aikana.

Jos raskaus alkaa Slinda-hoidon aikana, tablettien käyttö on lopetettava.

Epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole todettu synnynnäisten kehityshäiriöiden riskin suurenemista lapsilla, joiden äidit käyttivät drospirenonia ennen raskautta, eikä teratogeenisuutta tapauksissa, joissa drospirenonia on käytetty vahingossa raskausaikana.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Vaikuttavan aineen hormonaalisesta vaikutuksesta johtuvia haittavaikutuksia ei voida poissulkea näiden eläinkoetietojen perusteella.

Imetys

Hyvin pieniä määriä drospirenonia erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen vuorokaudessa saama drospirenoniannos on < 1 % äidin annoksesta. Slinda-tablettien käyttö hoitoannoksina ei siis todennäköisesti vaikuta imetettävään vastasyntyneeseen/vauvaan. Saatavilla olevien tietojen perusteella Slinda-tabletteja voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Slinda on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Slindan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

Ehkäisytablettien ei ole todettu vaikuttavan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Vuotojen muuttuminen oli kliinisissä tutkimuksissa usein ilmoitettu haittavaikutus (ks. kohta 5.1).

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa drospirenonia käytettiin yli 9 kierron ajan (2 700 naista), olivat akne (3,8 %), metrorragia (2,9 %), päänsärky (2,7 %) ja rintojen kipu (2,2 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmoitettu Slinda-tablettien lyhytkestoisissa ja pitkäkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa.

Kaikki haittavaikutukset luetaan niiden elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA-versio 17.1)	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot		Emättimen infektio	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet		Kohdun myoomat	
Veri ja imukudos		Anemia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun häiriöt Hyperkalemia	
Psyykkiset häiriöt	Seksuaalisen halukkuuden häiriöt Mielialan muutokset	Ahdistuneisuusoireet Masennus Masentuneisuus	
Hermosto	Päänsärky	Huimaus	
Silmät			Huono piilolinssien sieto
Verisuonisto		Kuumat aallot Hypertensio	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Vatsakipu	Oksentelu Ripuli Ummetus	
Iho ja ihonalainen kudos	Akne	Hiustenlähtö Runsas hikoilu Ihottuma Seborrea Kutina Dermatiitti	

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA-versio 17.1)	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet			Polyuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Epämukava tuntemus rinnoissa Metrorragia Verenvuoto emättimestä Kivuliaat kuukautiset Epäsäännölliset kuukautiset	Amenorrea Kuukautishäiriöt Lantion alueen kipu Munasarjakystat Ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus Eritevuoto emättimestä	Kysta rinnassa Kohdunkaulan dysplasia Eritevuoto rinnoista Ulkosynnyttimien ja emättimen kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus Ääreisosien turvotus	
Tutkimukset	Painonnousu	Transaminaasiarvojen nousu Veren bilirubiiniarvon nousu Veren kreatiini-kinaasiarvon nousu Gammaglutamyyli-transferaasiarvon nousu Veren triglyseridiarvojen nousu	Painon lasku

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Yliannostuksen ei ole ilmoitettu aiheuttaneen vakavia haittavaikutuksia. Oireina voi esiintyä pahoinvointia, oksentelua ja lievää verenvuotoa emättimestä. Vastalääkettä ei ole. Jatkohoidon on oltava oirenmukaista.

Drospirenoni on kuitenkin spironolaktonianalogi, jolla on antimineralokortikoidinen vaikutus. Yliannostustapauksissa on seurattava seerumin kalium- ja natriumarvoja ja mahdollista näyttöä metabolisesta asidoosista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemisesti käytettävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, progestageenit

ATC-koodi: G03AC10

Vaikutusmekanismi

Slinda on pelkkää progestiinia sisältävä ehkäisytabletti (minipilleri), joka sisältää drospirenonia. Drospirenoni on spironolaktonista johdettu progestiini.

Hoitoannostuksella drospirenonilla on myös antiandrogeeninen ja lievästi antimineralokortikoidinen vaikutus. Sillä ei ole estrogeeni-, glukokortikoidi- eikä antiglukokortikoidivaikutusta. Drospirenonin farmakologinen profiili muistuttaa siis suuresti luontaisen progesteronihormonin farmakologista profiilia.

Kliinisissä tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että lievä antimineralokortikoidisuus johtaa lievään antimineralokortikoidiseen vaikutukseen käytettäessä yhdistelmäehkäisyvalmisteita, joissa on 3 mg drospirenonia ja 0,02 mg etinyliestradiolia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Slindan ehkäisyteho perustuu lähinnä ovulaation estoon. Drospirenonilla on voimakas antigonadotrooppinen vaikutus, joka estää lutropiinin (LH) eritystä ja estää tällä mekanismilla follikkelien stimulaatiota ja ovulaatiota. Lisäksi drospirenoni vaikuttaa kohdunkaulaan ja suurentaa kohdunkaulan liman viskositeettia. Drospirenonilla on myös progestiini-vaikutus kohdun limakalvoon (kohdun limakalvo ohenee).

Kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistetussa, avoimessa vaiheen II tutkimuksessa, johon osallistui 60 tervettä nuorta naista, arvioitiin Slinda-tablettien (4 mg mikronisoimatonta drospirenonia, anto päivittäin 24 päivän ajan) kykyä estää ovulaatio verrattuna 0,075 mg:n desogestreeliannoksen antoon päivittäin 28 päivän ajan kahden hoitokierron aikana. Arviointiperusteena oli munasarjatoiminta eli follikkelikasvu ja endogeeniset seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuudet (Hoogland-pisteet). Kierron 1 aikana ei todettu yhtäkään ovulaatiota kummassakaan hoitoryhmässä, mutta kierron 2 aikana todettiin yksi ovulaatio Slinda-ryhmässä ja yksi ovulaatio ryhmässä, jossa käytettiin 0,075 mg desogestreelia.

Vaiheen II tutkimuksessa 130 naisen joukossa Slinda esti edelleen ovulaation, vaikka tabletti otettiin neljä kertaa suunnitellusti 24 tunnin viiveellä (päivät 3, 6, 11 ja 22).

Kahdessa eurooppalaisessa vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joista toinen oli yksiryhmäinen ja toinen kontrolloitu tutkimus, jossa vertailuvalmisteena oli desogestreeli (0,075 mg), 1 596 naista sai Slinda-hoitoa 9 perättäisen kierron (enintään 13 perättäisen kierron) ajan ja 341 naista sai desogestreelia 9 kuukauden ajan. Näiden kahden tutkimuksen yhdistettyjen tietojen analyysissä laskettiin seuraavat Pearl-luvut:

Pearl-luku (18–45-vuotiaat), käyttäjästä + menetelmästä johtuvat ehkäisytehon pettämiset: 0,73 (95 % luottamusvälin yläraja 1,43)

Pearl-luku (18–35-vuotiaat), käyttäjästä + menetelmästä johtuvat ehkäisytehon pettämiset: 0,93 (95 % luottamusvälin yläraja 1,84)

Yksiryhmäisessä vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joka toteutettiin 39 tutkimuspaikassa Yhdysvalloissa, tehopopulaatioon kuului 953 naista (ikä ≤ 35 v) ja 5 547 arviointikelpoista kiertoa. Näiden kiertojen aikana ilmoitettiin 17 raskautta (1,8 %) (riippumatta siitä, vahvistettiin raskaudet tutkimuspaikassa virtsasta ja seerumista tehdyin raskaustestein) eli Pearl-luku (95 % lv) oli 4,0 (2,3; 6,4).

Vuodot

Slinda-tablettien käytön aikaisia vuotoja arvioitiin 9 kuukauden pituisessa kaksoissokkoutetussa vertailututkimuksessa, jossa vertailuvalmisteena oli desogestreeeli (0,075 mg) jatkuvasti käytettynä.

Tyhjennysvuotoja (määritelmä: vuoto, joka alkoi Slinda-tablettipakkauksen 4-päiväisen hormonittoman jakson aikana ja kesti enintään 8 perättäistä päivää) esiintyi eniten – alle 40 %:lla – ensimmäisten kiertojen aikana, ja ne vähenivät ajan mittaan. 9 kuukauden käytön jälkeen tyhjennysvuotoja todettiin alle 20 %:lla käyttäjistä.

Vuoto-/tiputteluvuotopäivien määrän keskiarvo kiertojen 2–4 aikana oli Slinda-ryhmässä $13,1 \pm 13,0$ päivää ja desogestreeeliryhmässä $16,9 \pm 16,9$ päivää. Vuoto-/tiputteluvuotopäivien määrän keskiarvo kiertojen 7–9 aikana oli Slinda-ryhmässä $9,7 \pm 10,4$ päivää ja desogestreeeliryhmässä $10,8 \pm 13,3$ päivää.

Samassa tutkimuksessa niiden tutkittavien osuus, joilla ei ollut lainkaan vuotoa/tiputteluvuotoa (amenorrea) kiertojen 2–4 aikana, oli Slinda-ryhmässä 20,1 % ja desogestreeeliryhmässä 13,5 %. Amenorreaa ilmoittaneiden tutkittavien osuus suureni kiertojen 7–9 aikana 26,7 prosenttiin Slinda-ryhmässä ja 32,1 prosenttiin desogestreeeliryhmässä.

Pitkittynyttä vuotoa (> 10 perättäistä päivää) kiertojen 2–4 aikana ilmoittaneiden tutkittavien osuus oli Slinda-ryhmässä 18,1 % ja desogestreeeliryhmässä 26,1 %; kiertojen 7–9 aikana vastaava osuus oli Slinda-ryhmässä 9,1 % ja desogestreeeliryhmässä 16,7 %. Slinda-ryhmässä 3,3 % tutkittavista keskeytti tutkimuksen vuotoihin liittyvien haittatapahtumien vuoksi; desogestreeeliryhmässä vastaava osuus oli 6,6 %.

Pediatriset potilaat

Slinda-tablettien siedettävyyttä, turvallisuutta ja hyväksyttävyyttä arvioitiin vaiheen III tutkimuksessa Euroopassa. Tutkimuksen 6 kierron pituiseen pääosaan ja vielä 7 kierron pituiseen jatkovaiheeseen (yhteensä 13 kiertoa) osallistui 103 nuorta. Slinda-hoito oli tutkittavien parissa hyvin siedetty ja hyväksytty.

Slinda-tablettien vuototiedot arvioitiin, ja ne olivat yleisesti samankaltaiset kuin aikuisilla tehtyjen vaiheen 3 tutkimusten tiedot. Vuotoa tai tiputteluvuotoa ilmoittaneiden tutkittavien prosenttiosuus pieneni Slinda-hoidon pitkittyessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu drospirenoni imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Slindan vaikuttavan aineen maksimipitoisuudet plasmassa ovat noin 28 ng/ml, ja ne saavutetaan noin 3–4 tunnin kuluttua kerta-annoksen ottamisesta suun kautta. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta drospirenonin imeytymisprosenttiin.

Slindan vaikuttavan aineen farmakokinetiikkaa kerta-annosten ja toistuvien annosten jälkeen on verrattu markkinoilla olevaan valmisteeseen, joka sisältää 3 mg mikronisoitua drospirenonia yhdistettynä etinyliestradioliin. Toistuvien annosten jälkeen Slindan suhteellinen biologinen hyötyosuus oli 76,51 % $AUC_{t,ss}$ -arvon perusteella laskettuna. Rac-arvona ilmaistu kumuloitumissuhde (AUC) oli 1,9256 ja yhdistelmävalmisteen kohdalla 2,7684. Nämä löydökset viittaavat siihen, että kokonaisaltistus drospirenonille 28 päivän hoitokierron aikana on pienempi Slinda-tabletteja käytettäessä kuin markkinoilla olevaa yhdistelmävalmistettä käytettäessä.

Jakautuminen

Drospirenoni sitoutuu 95–97-prosenttisesti seerumin albumiiniin, eikä se sitoudu sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG) eikä kortikosteroideja sitovaan globuliiniin (CBG). Drospirenonin näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo on noin 4 l/kg.

Biotransformaatio

Suun kautta otettu drospirenoni metaboloituu tehokkaasti. Kaksi merkittävää plasmassa todettavaa farmakologisesti inaktiivista metaboliittia ovat drospirenonin happomuoto, joka muodostuu laktonirenkaan avautuessa, ja 4,5-dihydro-drospirenoni-3-sulfaatti. P450-järjestelmä ei osallistu kummankaan metaboliitin muodostukseen. Drospirenoni metaboloituu myös CYP3A4-entsyymin katalysoiman oksidaation kautta.

In vitro drospirenoni estää sytokromi P450 -entsyymien CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 toimintaa heikosti tai kohtalaisesti.

Eliminaatio

Kun drospirenoni otetaan suun kautta, plasman drospirenonipitoisuuksien terminaalinen puoliintumisaika on 32 h.

Drospirenonin metabolin puhdistuma seerumista on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Vain häviävän pieniä määriä drospirenonia erittyy kanta-aineen muodossa. Drospirenonin metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan, ja näiden erittymismuotojen suhde on noin 1,2–1,4.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suun kautta otetun drospirenonin farmakokinetiikka on lineaarisessa suhteessa annokseen 1–10 mg:n kerta-annoksia käytettäessä.

Vakaa tila

Yhden hoitokierron aikana drospirenonin vakaan tilan maksimipitoisuudet seerumissa ovat noin 40 ng/ml, ja ne saavutetaan noin 7 hoitopäivän jälkeen. Drospirenonin terminaalisen puoliintumisajan ja antovälin suhteen vuoksi plasman drospirenonipitoisuudet kumuloituvat noin 2-kertaisiksi.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutus

Tutkimuksia munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta Slindan farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) sairastavilla naisilla, jotka käyttivät drospirenonia sisältävää yhdistelmäehkäisytablettivalmistetta, seerumin vakaan tilan drospirenonipitoisuudet olivat kuitenkin verrattavissa pitoisuuksiin naisilla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Seerumin drospirenonipitoisuudet olivat keskimäärin 37 % suuremmat naisilla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min), kuin naisilla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Drospirenonihoito oli myös hyvin siedettyä naisilla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Drospirenonihoito ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi seerumin kaliumpitoisuuksiin.

Maksan vajaatoiminnan vaikutus

Tutkimuksia maksasairauden vaikutuksesta Slindan farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Steroidihormonien metabolia voi kuitenkin olla huonoa, jos naisella on maksan vajaatoiminta.

Kerta-annostutkimuksessa, jossa naiset ottivat drospirenonia sisältävää yhdistelmäehkäisytabletti-valmistetta, oraalinen puhdistuma (CL/F) oli noin 50 % pienempi vapaaehtoisilla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, kuin vapaaehtoisilla, joiden maksan toiminta oli normaali.

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla todettu drospirenonin puhdistuman pieneneminen ei vaikuttanut millään ilmeisellä tavalla seerumin kaliumpitoisuuksiin. Seerumin kaliumpitoisuuksien ei todettu ylittävän normaaliarvojen ylärajaa edes diabeteksen ja samanaikaisen spironolaktonihoidon yhteydessä (molemmat altistavat tunnetusti hyperkalemialle). Johtopäätöksenä voidaan todeta, että drospirenoni on hyvin siedetty potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B).

Etniset ryhmät

Drospirenonin farmakokinetikassa ei ole todettu kliinisesti merkittäviä eroja japanilaisten ja valkoihoisten naisten välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laboratorioeläimillä drospirenonin ei todettu aiheuttavan mitään muita kuin drospirenonin tunnettuun farmakologiseen vaikutukseen liittyviä vaikutuksia. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa eläimillä todettiin alkio- ja sikiötoksisia vaikutuksia, joiden katsottiin olevan lajispesifisiä. Altistuksilla, jotka ylittävät drospirenonin käyttäjillä saavutettavat altistukset, todettiin sukupuolten erilaistumiseen kohdistuvia vaikutuksia rotan sikiöillä mutta ei apinoilla.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointitutkimuksissa on todettu, että drospirenoni voi aiheuttaa riskin vesieläimille, sillä kalojen lisääntymiseen kohdistuvia vaikutuksia todettiin pitoisuuden ollessa 0,087 ug/l (LOEC-pitoisuus eli pienin pitoisuus, jonka yhteydessä on todettu muutoksia). (Ks. kohta 6.6.)

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Valkoiset kalvopäällysteiset vaikuttavat tabletit:

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosi

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällyste:

Poly(vinyylialkoholi)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Talkki (E553b)

Vihreät kalvopäällysteiset lumetabletit:

Tabletin ydin:

Laktoosi

Maissitärkkelys

Povidoni

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi (E464)

Triasetiini

Polysorbaatti 80 (E433)

Titaanidioksidi (E171)

Indigokarmiinin alumiinilakka (E132)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä PVC-PVDC/Al-läpipainopakkaus, jossa 28 kalvopäällysteistä tablettia (24 valkoista kalvopäällysteistä vaikuttavaa tablettia ja 4 vihreää kalvopäällysteistä lumetablettia).

Pakkauskoot: kalenteripakkaukset, joissa 1 x 28, 3 x 28, 6 x 28 ja 13 x 28 kalvopäällysteistä tablettia.

Pahvipakkauksen mukana tulee pahvikotelo läpipainopakkausta varten.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa vaaraa ympäristölle (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Exeltis Healthcare S.L.
Avenida Miralcampo 7
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36346

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.01.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Slinda 4 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vita aktiva filmdragerade tabletter:
Varje tablett innehåller 4 mg drospirenon.

Gröna filmdragerade placebotabletter:
Tabletten innehåller inga aktiva substanser.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje vit aktiv filmdragerad tablett innehåller 17,5 mg laktos.
Varje grön filmdragerad placebotablett innehåller 55,5 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Den aktiva tabletten är en rund, vit tablett med bokstäverna "E" och "D" präglade på motsatta sidor, med en diameter på 5 mm.

Placebotabletten är en rund, grön tablett med bokstaven "E" och siffran "4" präglade på motsatta sidor, med en diameter på 5 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Hur Slinda ska tas

En tablett ska tas dagligen 28 dagar i rad, en vit aktiv tablett under de första 24 dagarna och en grön inaktiv tablett under de 4 följande dagarna. Tabletterna måste tas varje dag vid samma tid på dagen så att intervallet mellan tabletterna alltid är 24 timmar. Tabletterna ska tas i den ordningsföljd som visas på blisterkartan. Självhäftande etiketter markerade med de 7 veckodagarna medföljer. Kvinnan ska välja den etikett som börjar med den veckodag då hon inleder tablettintaget och fästa den på blisterkartan.

Den första tabletten i behandlingen ska tas på den första menstruationsdagen. Därefter tas tabletterna kontinuerligt. Nästa förpackning påbörjas omedelbart efter att föregående förpackning har avslutats, utan något uppehåll i tablettintaget.

Start av behandlingen med Slinda

Om inget hormonellt preventivmedel har använts (under den senaste månaden)

Den första tabletten måste tas på dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (den första menstruationsdagen). I detta fall behövs inget ytterligare preventivmedel.

Efter abort i första trimestern

Efter abort i första trimestern rekommenderas att intaget av Slinda påbörjas omedelbart efter aborten. I detta fall behöver inget ytterligare preventivmedel användas.

Efter förlossning eller abort i andra trimestern

Antikonceptionsbehandling med Slinda bör påbörjas mellan 21 och 28 dagar efter en förlossning eller abort i andra trimestern. Om antikonceptionsbehandling med Slinda påbörjas senare, men innan menstruationen har återkommit, måste graviditet uteslutas och en ytterligare preventivmetod användas under den första veckan.

Se avsnitt 4.6 vad gäller ammande kvinnor.

Vid byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerat p-piller, p-ring eller p-plåster)

Kvinnan ska helst börja med Slinda dagen efter den sista aktiva tabletten (den sista tabletten som innehåller aktiva substanser) av det tidigare kombinationspillret eller den dag då p-ringen eller p-plåstret tas bort. I dessa fall behöver inget ytterligare preventivmedel användas.

Kvinnan kan också börja med Slinda senast dagen efter det vanliga tablett-, ring- eller plåsterfria uppehållet eller dagen efter den sista placebotabletten av det tidigare kombinerade hormonella preventivmedlet, men under de första 7 dagarnas tablettintag rekommenderas en ytterligare barriärmetod.

Vid byte från ett preventivmedel med enbart gestagen (minipiller, p-spruta eller p-stav) eller från en gestagenfrisättande spiral

Kvinnan kan när som helst byta från ett annat minipiller och ska börja med Slinda dagen därpå, inom 24 timmar efter det sista tidigare minipillret. Kvinnan kan byta från p-stav eller spiral på samma dag som p-staven eller spiralen tas ut. Vid byte från p-spruta ska kvinnan börja med Slinda den dag då nästa p-spruta skulle tas. I samtliga dessa fall behöver inget ytterligare preventivmedel användas.

Hantering av glömda tabletter

Tabletterna ska tas var 24:e timme. Vid försening av tablettintaget kan den preventiva effekten minska och användning av en barriärmetod, t.ex. kondom, ska övervägas under de närmaste 7 dagarna. Den glömda tabletten ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om det innebär att två tabletter tas samtidigt. Hon ska sedan fortsätta att ta tabletterna vid den vanliga tiden.

Om tabletter glöms under den första veckan efter behandlingsstarten med Slinda och kvinnan hade samlag under veckan innan tabletten glömdes, ska en möjlig graviditet övervägas.

Om tabletter glöms under den tredje behandlingsveckan är risken för sämre tillförlitlighet överhängande på grund av den kommande hormonfria 4-dagarsperioden. Försämrat skydd kan dock fortfarande förhindras genom justering av schemat för tablettintaget. Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas samtidigt. Kvinnan ska därefter fortsätta att ta de aktiva tabletterna vid den vanliga tiden. Kvinnan tillråds att inte ta placebotabletterna utan fortsätta direkt med de aktiva tabletterna i nästa blisterkarta.

Råd vid magtarmrubbingar

Vid kraftiga rubbingar i magtarmkanalen (t.ex. kräkningar eller diarré) kan absorptionen av de aktiva innehållsämnen vara ofullständig varför ytterligare preventivmedel ska användas.

Vid kräkning eller diarré 3- 4 timmar efter tablettintaget ska en ny (ersättnings-) tablett tas snarast möjligt. Den nya tablett ska om möjligt tas inom 12 timmar från den ordinarie tidpunkten för tablettintag. Om det har gått mer än 12 timmar gäller det råd angående glömda tabletter som ges i avsnitt 4.2 "Hantering av glömda tabletter". Om kvinnan inte vill ändra sitt vanliga schema för tablettintag måste de extra tabletterna tas från en annan blisterkarta.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Slinda har fastställts hos kvinnor i fertil ålder. Hos postpubertala ungdomar i åldern under 18 år förväntas samma säkerhet och effekt som hos användare från 18 års ålder. Detta läkemedel är inte avsett att användas före menarke.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Preventivmedel med enbart gestagen, som Slinda, ska inte användas av kvinnor med något av de tillstånd som anges nedan. Om något av tillstånden skulle uppkomma för första gången under användning av Slinda ska behandlingen med läkemedlet avslutas omedelbart.

- Aktiv venös tromboembolisk sjukdom.
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte har normaliserats.
- Gravyt nedsatt njurfunktion eller akut njursvikt.
- Kända eller misstänkta könssteroidkänsliga maligniteter.
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Om något tillstånd/någon riskfaktor som nämns nedan föreligger ska nyttan med Slinda vägas mot de eventuella riskerna för varje enskild kvinna och diskuteras med kvinnan innan hon beslutar sig för att börja med Slinda. Om något av dessa tillstånd förvärras eller uppkommer för första gången ska kvinnan kontakta läkare. Läkaren ska sedan avgöra om användningen av Slinda ska avbrytas.

Hyperkalemi

Drospirenon är en aldosteronantagonist med kaliumsparande egenskaper. I de flesta fall förväntas inte kaliumnivåerna stiga. Kaliumnivåerna i serum bör dock kontrolleras under den första behandlingscykeln hos kvinnor med nedsatt njurfunktion och serumkaliumnivåer i det övre referensintervallet, samt under samtidig användning av kaliumsparande läkemedel (se avsnitt 4.5).

Cirkulationsrubbingar

Från epidemiologiska studier finns föga evidens för ett samband mellan preparat med enbart gestagen och en ökad risk för myokardinfarkt eller cerebral tromboembolism. Risken för kardiovaskulära och cerebrala händelser hänger snarare samman med stigande ålder, hypertoni och rökning. Hos kvinnor med hypertoni kan preparat med enbart gestagen medföra en något ökad risk för stroke.

Även om det inte är statistiskt signifikant, har några studier tytt på att risken för venös tromboembolism (djup ventrombos, lungemboli) kan öka något vid användning av preparat med enbart gestagen. Allmänt erkända riskfaktorer för venös tromboembolism (VTE) inkluderar positiv

personlig eller familjär anamnes (VTE hos syskon eller en förälder i relativt ung ålder), ålder, fetma, långvarig immobilisering, större operation eller större trauma.

Behandlingen ska omedelbart sättas ut vid symtom på, eller misstanke om, en arteriell eller venös trombotisk händelse. Vid långvarig immobilisering på grund av operation eller sjukdom ska utsättning av Slinda övervägas.

Benomsättning

Behandling med Slinda leder till sänkta östradiolnivåer i serum, till en nivå som motsvarar den tidiga follikulära fasen. Det är för närvarande inte känt om sänkningen av östradiolnivåerna i serum kan ha en kliniskt betydelsefull effekt på bentätheten. Minskad bentäthet är av särskild betydelse under tonåren och tidig vuxen ålder, som är en viktig period för skelettillväxten. Det är inte känt om minskad bentäthet hos denna population leder till minskad maximal benmassa och ökad risk för frakturer senare i livet.

Bröstcancer

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier rapporterade att kvinnor som använder p-piller, främst preparat med östrogen-gestagen, löper en något ökad relativ risk (RR = 1,24) att få en diagnos på bröstcancer. Den ökade risken försvinner gradvis inom loppet av 10 år efter avslutad användning av kombinationspiller. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 års ålder, är det ökade antalet bröstcancerdiagnoser hos användare och före detta användare av kombinationspiller litet i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på något orsakssamband. Det observerade mönstret med en ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder p-piller, på de biologiska effekterna av p-piller eller på en kombination av dessa faktorer. Bröstcancer som diagnostiseras hos användare av p-piller tenderar att vara mindre kliniskt framskriden än cancer hos kvinnor som aldrig använt p-piller.

Risken att få diagnosen bröstcancer hos användare av preparat med enbart gestagen är möjligen av samma storleksordning som risken med kombinationspiller. Evidensen för preparat med enbart gestagen är dock baserad på mycket mindre användarpopulationer och därför mindre entydig än för kombinationspiller.

Andra tumörer

I sällsynta fall har benigna levertumörer och, ännu mer sällan, maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. En levertumör ska övervägas som differentialdiagnos vid svår övre buksmärta, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning.

Utomkvedshavandeskap

Till skillnad från p-piller av kombinationstyp hämmar inte traditionella minipiller ägglossning, vilket kan medföra sämre skydd mot utomkvedshavandeskap. Trots att Slinda konsekvent hämmar ägglossning ska utomkvedshavandeskap beaktas som differentialdiagnos vid amenorré eller buksmärta.

Leverfunktion

Slinda ska sättas ut vid utveckling av gulsot. Steroida hormoner kan metaboliseras långsamt hos patienter med nedsatt leverfunktion. Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta användningen av Slinda tills leverfunktionsvärdena normaliseras och ett orsakssamband med Slinda har uteslutits.

Diabetes

Även om gestagener kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen finns det inte evidens för att behandlingsregimen behöver ändras hos diabetiker som använder minipiller som Slinda. Diabetespatienter ska dock observeras noga under de första behandlingsmånaderna. Särskild uppmärksamhet ska ägnas diabetespatienter med kärlpåverkan.

Övriga tillstånd

Om varaktigt hypertoni utvecklas under användning av Slinda, eller om en signifikant höjning av blodtrycket inte svarar tillräckligt på blodtryckssänkande behandling, ska utsättning av Slinda övervägas.

Liksom med alla andra hormonella preventivmedel kan kloasma förekomma emellanåt, särskilt hos kvinnor som tidigare haft kloasma under graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma ska undvika exponering för solljus och ultraviolett strålning medan de tar Slinda.

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 rådaskontaktas läkare vid humörförändringar och depressiva symtom som uppträder kort efter behandlingsstarten.

Följande tillstånd har rapporterats både i samband med graviditet och under användning av könssteroider, men ett samband med användning av gestagener har inte fastställts: gulsot och/eller klåda relaterad till kolestas, gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning, (ärflikt) angioödem.

Varje vit aktiv tablett innehåller 17,50 mg vattenfri laktos och varje grön placebotablett innehåller 55,50 mg laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Medicinsk undersökning/läkarbesök

Innan användning av Slinda påbörjas eller återupptas ska en fullständig anamnes (inklusive familjeanamnes) tas upp och graviditet måste uteslutas. Blodtrycket ska mätas och en läkarundersökning utföras med utgångspunkt från kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningarna (se avsnitt 4.4). Kvinnan ska också uppmanas att noga läsa bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda kliniska riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

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

Förändringar i blödningsmönstret

Störningar i blödningsmönstret kan förekomma under användning av hormonella preventivmedel som hämmar ägglossningen, inklusive Slinda (se avsnitt 5.1).

Om menstruationerna kommer mycket tätt och oregelbundet ska en annan preventivmetod övervägas. Om symtomen kvarstår ska en organrelaterad orsak uteslutas. Hanteringen av amenorré under behandlingen beror på om tablettarna har tagits i enlighet med anvisningarna eller inte och kan inkludera ett graviditetstest.

Behandlingen ska sättas ut vid graviditet.

Minskad effekt

Effekten av minipiller kan försämrats i händelse av t.ex. glömda tabletter (se avsnitt 4.2), störningar i magtarmkanalen (se avsnitt 4.2) eller samtidigt intag av andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Laboratorieprover

Användning av kontraktiva steroider kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, serumnivåer av (bärrar-) proteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin och lipid/lipoproteinfractioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekter på Slinda

Interaktioner kan förekomma mellan Slinda och andra läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer. Detta kan leda till ökad clearance av könshormoner och kan leda till genombrottsblödning och/eller försämrad/utebliven preventiv effekt.

Hantering

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

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel ska tillfälligt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod som tillägg till minipillret. Barriärmetoden måste användas under hela den samtidiga läkemedelsbehandlingen och i 28 dagar efter avslutad behandling.

Om denna läkemedelsbehandling varar längre än de aktiva tablettorna i förpackningen med minipiller måste placebotabletterna kasseras och nästa förpackning med minipiller påbörjas omedelbart.

Långtidsbehandling

Kvinnor som står på långtidsbehandling med enzyminducerande aktiva substanser rekommenderas att använda en annan tillförlitlig icke-hormonell preventivmetod.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen (huvudsakligen med kombinerade preventivmedel men ibland även med minipiller).

Substanser som ökar clearance av kontraktiva hormoner (minskar den preventiva effekten genom enzyminduktion) t.ex.:

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och hiv-läkemedlen ritonavir, nevirapin och efavirenz och möjligen även felbammat, griseofulvin, oxkarbazepin, topirammat samt (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Substanser med varierande effekt på clearance av kontraktiva hormoner:

Vid samtidig administrering med könshormoner kan många kombinationer av hiv-proteashämmare (t.ex. ritonavir, nelfinavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (t.ex. nevirapin, efavirenz) och/eller kombinationer med läkemedel mot hepatit C-virus (HCV) (t.ex. boceprevir, telaprevir) öka eller minska plasmakoncentrationen av gestagener. Nettoeffekten av dessa förändringar kan i vissa fall vara kliniskt relevant.

Information om potentiella interaktioner och rekommendationer om dessa ska därför inhämtas från förskrivningsinformationen för samtidiga hiv/HCV-läkemedel. Vid tveksamhet ska kvinnor som står på proteashämmare eller icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare även använda en barriärmetod.

Substanser som minskar clearance av kontraktiva hormoner (enzymhämmare):

Den kliniska betydelsen av eventuella interaktioner med enzymhämmare är ännu inte känd.

Samtidig administrering av starka eller måttliga CYP3A4-hämmare, som azolantimykotika (t.ex. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolider (t.ex. klaritromycin, erytromycin), diltiazem och grapefruktjuice kan öka plasmakoncentrationen av gestagen.

I en studie med multipla doser som utvärderade daglig (10 dagar) samtidig administrering av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol och två drospirenoninnehållande hormonpreparat

(drospirenon 3 mg + estradiol 1,5 mg och drospirenon 3 mg + etinylestradiol 0,02 mg) ökade AUC (0- 24 tim) för drospirenon 2,3- respektive 2,7-faldigt.

Slindas effekter på andra läkemedel

Hormonella preventivmedel kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser. Koncentrationen i plasma och vävnader kan således antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Baserat på *in vitro*-studier och interaktionsstudier *in vivo* på frivilliga kvinnor som tog omeprazol, simvastatin och midazolan som markörsubstrat, är en kliniskt betydelsefull interaktion mellan drospirenon och den cytokrom-P450-medierade metabolismen av andra aktiva substanser inte sannolik.

Farmakodynamiska interaktioner

Publicerade data visar inte någon signifikant effekt på serumkalium efter samtidig användning av drospirenon och ACE-hämmare eller NSAID-preparat hos patienter utan nedsatt njurfunktion. Samtidig användning av Slinda och aldosteronantagonister eller kaliumsparande diuretika har inte studerats. I detta fall ska serumkalium kontrolleras under den första behandlingscykeln (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Slinda ska inte användas under graviditet.

Om kvinnan blir gravid under behandling med Slinda ska ytterligare intag avbrytas.

Epidemiologiska studier har varken visat på en förhöjd risk för medfödda missbildningar hos barn födda av kvinnor som använt drospirenon före graviditeten eller på fosterskadande effekter när drospirenon tagits oavsiktligt under graviditet.

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3) Baserat på dessa djurdata kan inte biverkningar till följd av den aktiva substansens hormonella effekt uteslutas.

Amning

Försumbara mängder av drospirenon utsöndras i bröstmjolk. Den dagliga dosen drospirenon till barnet är <1 % av moderns dos. Vid terapeutiska doser av Slinda förväntas således inga effekter på ammade nyfödda barn/spädbarn. Baserat på tillgängliga data kan Slinda användas under amning.

Fertilitet

Slinda är avsett att användas som preventivmedel.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på Slindas påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats hos användare av p-piller.

4.8 Biverkningar

Förändringar i blödningsmönstret var en vanlig rapporterad biverkning i kliniska studier (se avsnitt 5.1).

De vanligaste rapporterade biverkningar i kliniska långtidsstudier med mer än 9 behandlingscykler med drospirenon (2 700 kvinnor) var akne (3,8 %), metrorragi (2,9 %), huvudvärk (2,7 %) och ömmande bröst (2,2 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som har rapporterats i kliniska kort- och långtidsstudier med Slinda redovisas i tabellen nedan.

Alla biverkningar redovisas per organsystemklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Organsystemklass (MedDRA version 17.1)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer		Vaginal infektion	
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade		Uterint leiomyom	
Blodet och lymfsystemet		Anemi	
Immunsystemet		Överkänslighet	
Metabolism och nutrition		Aptitstörning Hyperkalemi	
Psykiska störningar	Störd libido Humörstörningar	Ångestsymtom Depression Nedstämdhet	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	
Ögon			Kontaktlinsintolerans
Blodkärl		Värmevallning Hypertoni	
Magtarmkanalen	Illamående Buksmärtor	Kräkningar Diarré Förstoppning	
Hud och subkutan vävnad	Akne	Alopeci Hyperhidros Hudutslag Seborré Klåda Dermatit	
Njurar och urinvägar			Polyuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstbesvär Metrorragi Vaginal hemorragi Dysmenorré Oregelbundna menstruationer	Amenorré Menstruationsrubbningsar Bäckenmäta Ovarialcysta Vulvovaginal torrhet Vaginal flytning	Bröstcysta Cervikal dysplasi Galaktorré Vulvovaginal klåda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet Perifert ödem	

Undersökningar	Viktökning	Förhöjda transaminaser Förhöjd nivå av bilirubin i blodet Förhöjd nivå av kreatinfosfokinas i blodet Förhöjt gamma glutamyltransferas Förhöjda triglycerider	Viktminskning
----------------	------------	--	---------------

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 till (se detaljer nedan):

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga allvarliga skadliga effekter av överdosering har rapporterats. Symtom som kan förekomma vid överdosering är illamående, kräkningar och mindre vaginalblödning. Det finns ingen antidot och behandlingen ska vara symtomatisk.

Drospirenon är emellertid en spironolaktonanalog med antimineralokortikoida egenskaper. Serumkalium och serumnatrium, och tecken på metabol acidosis, ska övervakas i händelse av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hormonella antikonceptionella medel för systemiskt bruk, gestagener

ATC-kod: G03AC10

Verkningsmekanism

Slinda är ett minipiller som innehåller gestagenet drospirenon, framställt av spironolakton.

Vid terapeutisk dosering har drospirenon även antiandrogena och svagt antimineralokortikoida egenskaper. Det har ingen östrogen, glukokortikoid eller antiglukokortikoid aktivitet. Detta ger drospirenon en farmakologisk profil som i hög grad liknar det naturliga hormonet progesteron.

Kliniska studier har indikerat att de svaga antimineralkortikoida egenskaperna hos kombinations-piller som innehåller 3 mg drospirenon och 0,02 mg etinylestradiol leder till en svag antimineralkortikoid effekt.

Farmakodynamisk effekt

Slindas preventiva effekt uppnås huvudsakligen genom ovulationshämning. Drospirenon uppvisar en starkt antigonadotrop aktivitet som hämmar follikulär stimulering och ovulation genom att undertrycka luteiniserande hormon (LH). Drospirenon påverkar dessutom cervix och ökar cervixsekretets viskositet. Drospirenon utöver också progesteroneffekter på endometriet, som blir tunnare.

Klinisk effekt och säkerhet

Slindas ovulationshämmande potential (4 mg icke-mikroniserat drospirenon administrerat dagligen i 24 dagar), som den speglas av ovariell aktivitet (follikulär tillväxt, serumkoncentrationer av endogent estradiol och progesteron [Hoogland-poäng]) jämfört med 0,075 mg desogestrel administrerat dagligen i 28 dagar över två behandlingscykler, bedömdes i en randomiserad, öppen, fas II-studie på 60 friska unga kvinnor. I cykel 1 observerades ingen ovulation med någon av behandlingarna medan en ovulation observerades för Slinda och en för 0,075 mg desogestrel i cykel 2.

I en fas II-studie på 130 kvinnor upprätthöll Slinda ovulationshämningen trots fyra fasta, planerade 24 timmars försenade intag på dag 3, 6, 11 och 22.

I två europeiska multicenterstudier i fas III, en enarmad studie och en kontrollerad studie vs. desogestrel 0,075 mg, har 1 596 kvinnor behandlats i mellan 9 och 13 cykler i följd med Slinda och 341 med desogestrel i 9 månader. I den poolade analysen av dessa två studier beräknades följande Pearl-index:

Pearl-index (18- 45 års ålder), användar- + metodfel: 0,73 (övre gräns för 95 % konfidensintervall 1.43)

Pearl-index (18- 35 års ålder), användar- + metodfel: 0,93 (övre gräns för 95 % konfidensintervall 1.84)

I en enarmad klinisk multicenterstudie i fas III utförd på 39 amerikanska studieställen bestod effektpopulationen av 953 kvinnor ≤ 35 års ålder med 5 547 utvärderingsbara cykler. Under dessa cykler rapporterades 17 (1,8 %) graviditeter (oavsett om studiestället använde urin- eller serumgravitetstester som bekräftelsemetod) vilket gav ett Pearl-index (95 % CI) på 4,0 (2,3; 6,4).

Blödningsmönster

Blödningsmönstret under användning av Slinda utvärderades i en 9-månaders, jämförande, dubbelblind studie vs. desogestrel 0,075 mg använt kontinuerligt.

Förekomsten av bortfallsblödning (definierad som blödning som börjar under de 4 hormonfria dagarna med Slinda och som kvarstår i upp till 8 dagar i följd) var högst – förekom hos under 40 % – under de första cyklerna och minskade med tiden. Efter 9 månaders användning registrerades en bortfallsblödning hos mindre än 20 % av användarna.

Det genomsnittliga antalet dagar med blödning/stänklödning i Slindagruppen jämfört med i desogestrelgruppen under cykel 2- 4 var $13,1 \pm 13,0$ respektive $16,9 \pm 16,9$. Det genomsnittliga antalet dagar med blödning/stänklödning under cykel 7- 9 var $9,7 \pm 10,4$ respektive $10,8 \pm 13,3$.

I samma studie var andelen försökspersoner utan någon blödning/stänklödning (amenorré) under cykel 2- 4 20,1 % för Slinda och 13,5 % för desogestrel. Andelen försökspersoner med amenorré ökade under cykel 7- 9 till 26,7 % för Slinda och till 32,1 % i desogestrelgruppen.

Antalet försökspersoner med långvarig blödning (>10 dagar i följd) för Slinda jämfört med desogestrel var 18,1 % respektive 26,1 % under cykel 2- 4 och 9,1 % respektive 16,7 %, under cykel 7- 9. Andelen försökspersoner som avbröt studien på grund av blödningsrelaterade biverkningar var 3,3 % i Slindagruppen och 6,6 % i desogestrelgruppen.

Pediatrisk population

En fas III-studie utfördes i Europa för att utvärdera tolerabilitet, säkerhet och acceptans för Slinda. 103 ungdomar inkluderades i en huvudstudie med 6 cykler och en förlängningsfas med ytterligare 7 cykler, dvs. totalt 13 cykler. Slinda tolererades väl och accepterades av försökspersonerna.

Blödningsmönstret med Slinda utvärderades och data överensstämde generellt med dem från fas 3-studier på vuxna. Andelen försökspersoner med blödning eller stänklödning minskade över tid med Slinda.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt administrerat drospirenon absorberas snabbt och så gott som fullständigt. Maximala plasmakoncentrationer av Slindas aktiva substans på cirka 28 ng/ml uppnås cirka 3- 4 timmar efter intag av en dos. Samtidigt intag av mat påverkar inte drospirenonabsorptionens omfattning.

Farmakinetiken för Slinda efter engångs- och flergångsdoser har studerats och jämförts med den produkt på marknaden som innehåller 3 mg mikroniserat drospirenon i kombination med etinylestradiol. Efter administrering av multipla doser var den relativa biotillgängligheten för Slinda 76,51 % för $AUC_{t,ss}$. Ackumuleringskvoten uttryckt som $Rac(AUC)$ var 1,9256 medan den var 2,7684 för kombinationspreparatet. Dessa fynd tyder på att den totala exponeringen för drospirenon under en 28-dagarscykel är lägre med Slinda än med kombinationspreparatet på marknaden.

Distribution

Drospirenon binds till 95- 97 % till serumalbumin och binder inte till könshormonbindande globulin (SHBG) eller kortikosteroidbindande globulin (CBG). Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen är cirka 4 l/kg.

Metabolism

Drospirenon metaboliseras i hög grad efter peroral administrering. Två icke-farmakologiskt aktiva huvudmetaboliter i plasma är den sura formen av drospirenon, som bildas genom att laktoringen öppnas, och 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, som båda bildas utan påverkan från P450-systemet. Drospirenon genomgår också oxidativ metabolism katalyserad av CYP3A4.

In vitro kan drospirenon vara en svag till måttlig hämmare av cytokrom P450-enzymerna CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4.

Eliminering

Efter peroral administrering sjunker drospirenonnivån i plasma med en terminal halveringstid på 32 timmar.

Den metabola clearancehastigheten för drospirenon i serum är $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon utsöndras endast i spår mängder i oförändrad form. Metaboliterna av drospirenon utsöndras i feces och urin med en utsöndringskvot på cirka 1,2 till 1,4.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för peroralt drospirenon är dosproportionell efter engångsdoser på 1- 10 mg.

Steady state-förhållanden

Under en behandlingscykel uppnås maximala steady state-koncentrationer av drospirenon i serum på cirka 40 ng/ml efter cirka 7 dagars behandling. Drospirenonnivåerna i plasma ackumuleras med en faktor på cirka 2 som följd av förhållandet mellan terminal halveringstid och doseringsintervall.

Särskilda populationer

Effekt av nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för Slinda. Serumnivåerna av drospirenon i steady state hos kvinnor med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance CL_{cr}, 50-80 ml/min) under behandling med ett kombinationspiller innehållande drospirenon var dock jämförbara med dem hos kvinnor med normal njurfunktion. Serumnivåerna av drospirenon var i genomsnitt 37 % högre hos kvinnor med måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 30- 50 ml/min) jämfört med dem hos kvinnor med normal njurfunktion. Drospirenonbehandling tolererades också väl av kvinnor med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion. Drospirenonbehandling visade ingen kliniskt signifikant effekt på serumkoncentrationen av kalium.

Effekt av nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av leversjukdom på farmakokinetiken för Slinda. Steroidhormoner kan emellertid metaboliseras långsamt hos kvinnor med nedsatt leverfunktion.

I en endosstudie på kvinnor som tog ett kombinationspiller innehållande drospirenon minskade clearance (CL/F) med cirka 50 % hos frivilliga försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med kvinnor med normal leverfunktion. Den observerade minskningen av drospirenonclearance hos frivilliga försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion gav inte någon synbar skillnad vad gäller serumkoncentrationerna av kalium. Inte heller vid diabetes och samtidig behandling med spironolakton (två faktorer som kan predisponera en patient för hyperkalemi) observerades någon ökning av serumkaliumnivåerna som översteg det övre normalvärdet. Slutsatsen är att drospirenon tolereras väl hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B).

Etniska grupper

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för drospirenon har observerats mellan japanska och kaukasiska kvinnor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos laboratoriedjur var effekterna av drospirenon begränsade till effekter associerade med den vedertagna farmakologiska verkan. Djurstudier av reproduktionstoxicitet visade embryotoxiska och fetotoxiska effekter som ansågs vara artspecifika. Vid exponeringar som översteg exponeringen hos användare av drospirenon observerades effekter på könsdifferentieringen hos råttfoster men inte hos apor.

Studier för att bedöma miljörisker har visat att drospirenon kan utgöra en risk för vattenmiljön eftersom reproduktiva effekter hos fisk kunde påvisas vid 0,087 ug/l (LOEC). (Se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vita aktiva filmdragerade tabletter:

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Laktos
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdragering:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk (E553b)

Gröna filmdragerade placebotabletter:

Tabletkärna:

Laktos
Majsstärkelse
Povidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdragering:

Hypromellos (E464)
Triacetin
Polysorbat 80 (E433)
Titandioxid (E171)
Indigokarmin aluminiumlack (E132)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent PVC-PVDC/aluminiumblister innehållande 28 filmdragerade tabletter (24 vita aktiva filmdragerade tabletter och 4 gröna filmdragerade placebotabletter).

Förpackningsstorlekar: kalenderförpackningar innehållande 1x28, 3x28, 6x28 och 13x28 filmdragerade tabletter.

I förpackningen medföljer också ett pappetui för blisterkartan.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön. (Se avsnitt 5.3.)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Exeltis Healthcare S.L.
Avenida Miralcampo 7
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36346

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.01.2020