

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.

Hjälpämne med känd effekt

Varje vit aktiv filmdragerad tablett innehåller 17,5 mg laktos.
Varje grön filmdragerad placebotablett innehåller 52,7 mg laktos (som monohydrat).

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 administreringssätt

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. Om kvinnan har missat någon enskild tablett med mindre än 24 timmar är det preventiva skyddet inte nedsatt. Kvinnan ska ta den glömda tabletten så snart hon kommer ihåg det och sedan ta nästa tablett vid den vanliga tiden.

Om användaren har missat någon vit aktiv tablett med mer än 24 timmar kan den preventiva effekten vara nedsatt 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.

Missade (gröna) placebotabletter kan bortses från. Tabletterna ska dock kasseras för att undvika att oavsiktligt förlänga intervallet mellan intaget av aktiva tabletter.

Råd vid magtarmrubbningar

Vid kraftiga rubbningar 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 tabletten ska om möjligt tas inom 24 timmar från den ordinarie tidpunkten för tablettintag. Om det har gått mer än 24 timmar gäller de 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.

Administreringsätt

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.
- Gravt 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).

Cirkulationsrubbningar

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 varaktig 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 laktos och varje grön placebotablett innehåller 52,7 mg laktos (som monohydrat). 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 tabletterna 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 försämrans 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 kontraceptiva 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/lipoproteinfraktioner, 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 tabletterna 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 kontraceptiva 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 felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramat samt (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Substanser med varierande effekt på clearance av kontraceptiva 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 samtliga hiv/HCV-läkemedel. Vid tveksamhet ska kvinnor som står på proteashämmare eller icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare även använda en barriärmetod.

Substanter som minskar clearance av kontraceptiva 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, itraconazol, 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 markörs substrat, 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 biverkningarna 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 Bäckenmärta 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 gammaglutamyltransferas 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):

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 acidos, 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 antimineralkortikoida 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 ovulationshämmning. 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 endogen 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 ovulationshämmningen 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 serumgraviditetstester 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 Slindagruppern 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.

Farmakokinetiken 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 laktonringen 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 µg/l (LOEC). (Se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vita aktiva filmdragerade tabletter:

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Laktos

Kiseldioxid, kolloidal (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdragering:

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talk (E553b)

Gröna filmdragerade placebotabletter:

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Povidon

Kiseldioxid, kolloidal (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

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent PVC-PVDC/aluminium- eller PVC-PE-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

MTnr: 58256

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-11-12

Datum för förnyat godkännande: 2024-09-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-19