

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Stefaminelle 0,02 mg/3 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

24 rosa, filmdragerade tabletter (aktiva tabletter):

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,02 mg etinylestradiol och 3 mg drospirenon.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 44 mg laktosmonohydrat.

4 vita, filmdragerade placebotabletter (inaktiva tabletter):

Tabletten innehåller ingen aktiv substans.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 89,5 mg vattenfri laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Den aktiva tabletten är en rosa, rund, filmdragerad tablett med diametern 5,7 mm.

Placebotabletten är en vit, rund, filmdragerad tablett med diametern 5,7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Peroralt antikonceptionsmedel.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Hur man tar Stefaminelle

Tabletterna ska tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt, vid behov med lite vätska, i den ordning som visas på blisteret. Tabletterna ska tas utan avbrott. En tablett dagligen ska tas i 28 dagar i följd. Varje nytt blister ska påbörjas dagen efter att den sista tabletten i föregående blister har tagits. Bortfallsblödning

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

Hur man börjar ta Stefaminelle

- Ingen tidigare användning av hormonellt antikonceptionsmedel (under den föregående månaden)

Tabletterna ska börja tas dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (dvs. på menstruationens första dag).

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

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

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

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

- Efter en abort i första trimestern

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

- Efter förlossning eller abort i andra trimestern

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

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Glömd tablett

Placebotabletter från den sista (fjärde) raden i blistret kan hoppas över, men tabletterna bör kasseras så att inte perioden med placebotabletter oavsiktligen blir längre än avsett. Följande gäller endast **aktiva tabletter som glömts**.

Om **mindre än 24 timmar** har gått sedan tablett skulle ha tagits påverkas inte den kontraktiva effekten. Tabletten bör tas så snart misstaget upptäcks, och nästa tablett bör tas vid ordinarie tid.

Om **mer än 24 timmar** har gått sedan tabletten skulle ha tagits kan den kontraceptiva effekten vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. Rekommenderad period med hormonfria tabletter är 4 dagar, tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar.
2. 7 dagar med oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarie-axeln.

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

- Dag 1-7

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

- Dag 8-14

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

- Dag 15-24

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

1. Den senaste glömda tabletten ska tas så snart kvinnan kommer ihåg det, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt.
Därefter tas tabletterna vid ordinarie tidpunkt tills de aktiva tabletterna är slut. De 4 placebotabletterna i sista raden i blistret ska kasseras. Nästa blister ska påbörjas så snart den föregående har tagit slut. Troligen får kvinnan ingen bortfallsblödning förrän i slutet av delen med aktiva tabletter i det andra blistret, men hon kan få stänklödning eller genombrottsblödning under de dagar då hon tar tabletter.
2. Kvinnan kan också rådask att avsluta intaget av aktiva tabletter i det pågående blistret. Därefter ska hon ta placebotabletter från sista raden i upp till 4 dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa blister.

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

Råd vid gastrointestinala besvär

Vid svåra gastrointestinala besvär (t.ex. kräkning eller diarré) kan det hända att antikonceptionsmedlet inte tas upp fullständigt och att kompletterande skydd behövs. Vid kräkning inom 3–4 timmar efter intag av en aktiv tablett bör en ny (ersättnings)tablett tas så snart som möjligt. Om det är möjligt ska den nya tabletten tas inom 24 timmar från den ordinarie tidpunkten för tablettintag. Om mer än 24 timmar har gått gäller råden i avsnitt 4.2. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för tablettintag måste hon ta den extra tabletten eller de extra tabletterna från ett annat blister.

Uppskjutande av bortfallsblödning

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

Om kvinnan vill förskjuta bortfallsblödningen till en annan veckodag än den vanliga i sitt schema kan hon rådask att förkorta nästa placebofas med så många dagar som behövs. Ju kortare intervall, desto större är risken för att hon inte får någon bortfallsblödning och får stänklödnings- och genombrottsblödning under nästa blister (precis som när en bortfallsblödning skjuts upp).

Administreringssätt

Peroral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4)
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)

- Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
- Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
- Hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte har återgått till de normala.
- Svårt nedsatt njurfunktion eller akut njursvikt.
- Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller elakartad).
- Könshormonberoende känd eller misstänkt malign tumör (t.ex. i genitalier eller bröst).
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Stefaminelle diskuteras med kvinnan.

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare/barnmorska. Läkare/barnmorska ska då besluta om användningen ska avbrytas.

Vid misstänkt eller bekräftad VTE eller ATE ska användning av hormonella preventivmedel avbrytas. Om behandling med antikoagulantia påbörjas ska lämpligt alternativt preventivmedel användas pga teratogenicitet vid behandling med antikoagulantia (kumariner).

Cirkulationsrubbningar

Risk för venös tromboembolism (VTE)

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

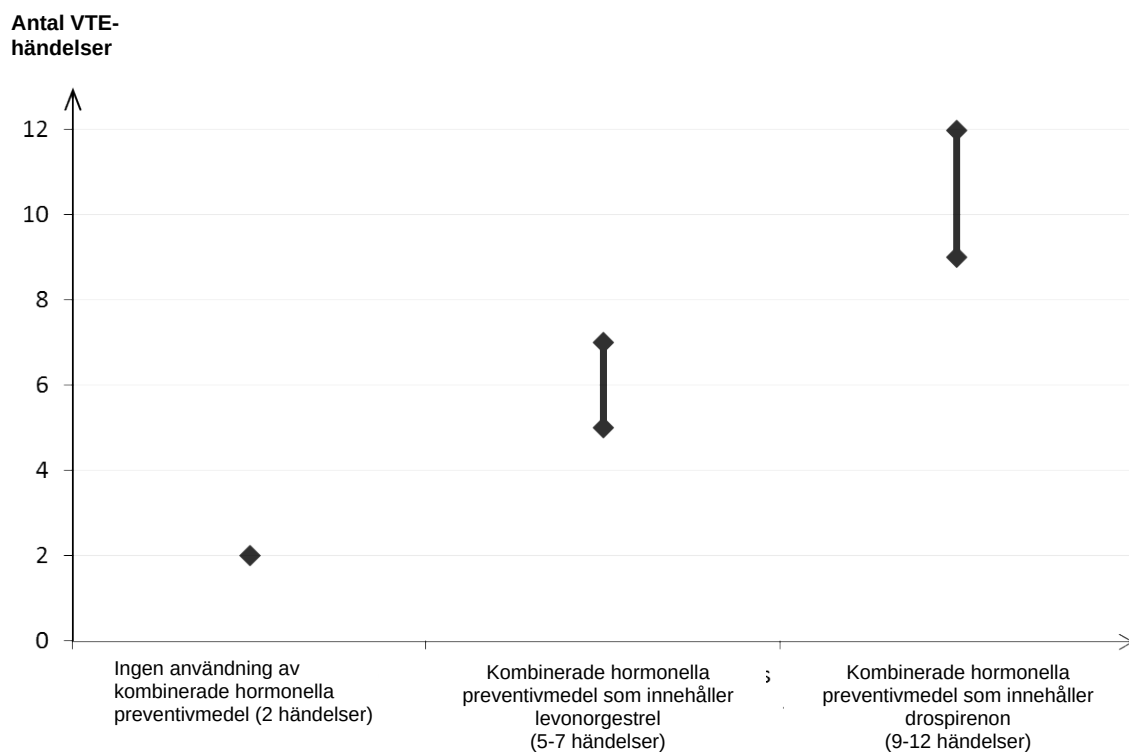
Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

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

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

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

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



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

Riskfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera

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

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

riskfaktorer föreligger (se tabell).

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

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor >4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåstret/p-pillret/ringen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Stefaminelle inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-sjukdom.
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

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

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

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

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

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

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

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

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

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

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

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

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

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

Riskfaktorer för ATE

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

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	Kvinnor över 35 år bör starkt rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska

tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

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

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

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

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

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

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

Tumörer

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

En metaanalys av 54 epidemiologiska studier visade på en något förhöjd relativ risk (RR = 1,24) för att få diagnosen bröstcancer hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos kvinnor som använder och nyligen har använt kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på något kausalt samband. Den ökade risk som observerats kan bero på att bröstcancer

diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, på de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller på en kombination av båda. Bröstcancer som diagnostiseras hos kvinnor som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt framskriden än hos dem som aldrig använt p-piller.

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

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

Andra tillstånd

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

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

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

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

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat angioödem. Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan innebära att de kombinerade p-pillren måste sättas ut tills markörerna för leverfunktion återgår till det normala. Vid återkommande kolestatisk ikterus och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under graviditet eller tidigare användning av könshormoner måste kombinerade p-piller sättas ut.

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

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

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

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

Varje rosa tablett av detta läkemedel innehåller 44 mg laktosmonohydrat och varje vit tablett innehåller 89,5 mg vattenfri laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption som står på laktosfri diet ska ta hänsyn till dessa mängder.

Medicinsk undersökning/konsultation

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

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

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

Minskad effekt

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

Försämrade cykelkontroll

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

- Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt 4.3).

Därför måste användare av Stefaminelle byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. preventivmedel med enbart gestagen eller icke-hormonella metoder) innan behandling med dessa läkemedelskombinationer inleds. Stefaminelle kan återinsättas 2 veckor efter att behandling med dessa läkemedelskombinationer avslutats.

- Andra läkemedels effekt på Stefaminelle

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

Hantering

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

Korttidsbehandling

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

Långtidsbehandling

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

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

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

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

Ämnen med varierande effekt på kombinerade p-pillers clearance:

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

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

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

Den kliniska relevansen för potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd.

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

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

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

- Stefaminelles effekt på andra läkemedel

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

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

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

- Övriga former av interaktioner

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

- Laboratorietester

Användning av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laboratorietester, däribland biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av (bärrar)proteiner, t.ex. kortikosteroidbindande globulin- och lipid-/lipoproteinfraktioner, parametrar för

kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger normalt inom normala laboratorievärden. Drospirenon orsakar förhöjd reninaktivitet och aldosteronhalt i plasma som induceras av drospirenonens milda antimineralkortikoida aktivitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Stefaminelle är inte indicerat under graviditet.

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

Stefaminelle är indicerat för prevention av graviditet. För information om återgång till fertilitet, se avsnitt 5.1

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

Nedanstående biverkningar har rapporterats vid användning av Stefaminelle.

I tabellen nedan rapporteras olika biverkningar enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Frekvenserna bygger på data från kliniska prövningar. Den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en viss reaktion och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Läkemedelsbiverkningar som har förknippats med användning av Stefaminelle som peroralt antikonceptionsmedel eller vid behandling av medelsvår acne vulgaris enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem.

Organsystem (MedDRA version 9.1)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Kandidainfektion	
Blodet och lymfsystemet			Anemi Trombocytemi	
Immunsystemet			Allergisk reaktion	Överkänslighet, förvärrade symtom på ärftligt och förvärvat angioödem
Endokrina systemet			Endokrin sjukdom	
Metabolism och nutrition			Ökad aptit Anorexi Hyperkalemi Hyponatremi	
Psykiska störningar	Emotionell labilitet	Depression Nervositet Somnolens	Oförmåga till orgasm Insomni	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Parestesi	Vertigo Tremor	
Ögon			Konjunktivit Torra ögon Ögonsjukdom	
Hjärtat			Takykardi	

Blodkär		Migrän Åderbräck Hypertoni	Venös tromboembolism (VTE) Arteriell tromboembolism (ATE) Flebit Kärlsjukdom Näsblödning Synkope	
Magtarmkanalen	Illamående	Buksmärta Kräkning Dyspepsi Gasbildning Gastrit Diarré	Förstorad buk Gastrointestinal sjukdom Gastrointestinal uppbåsthet Hiatusbräck Oral kandidos Förstoppning Muntorrhet	
Lever och gallvägar			Biliär smärta Kolecystit	
Hud och subkutan vävnad		Akne Klåda Hudutslag	Kloasma Eksem Alopeci Acneiform dermatit Torr hud Erythema nodosum Hypertrikos Hudsjukdom Striae i huden Kontaktdermatit Ljuskänslig dermatit Knuta i huden	Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Smärta i ryggen Smärta i extremitet Muskelkramper		

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Smärta i bröstet Metrorragi* Amenorré	Vaginal kandidos Bäckensmärta Förstorade bröst Fibrocystiska bröstförändringar Uterin/vaginal blödning* Genital flytning Blodvallningar Vaginit Menstruationsrubbing Dysmenorré Hypomenorré Menorragi Vaginal torrhet Misstänkt Papanicolaous-utstryk Minskad libido	Dyspareuni Vulvovaginit Postkoital blödning Bortfallsblödning Bröstcysta Brösthypertrofi Brösttumör Cervikal polyp Endometrieatrofi Ovarialcysta Uterusförstoring	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni Ökad svettning Ödem (Generaliserat ödem, perifert ödem, ansiktsödem)	Sjukdomskänsla	
Undersökningar		Viktökning	Viktminskning	

*oregelbundna blödningar som vanligen går över med fortsatt behandling

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

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

Frekvensen av diagnosen bröstcancer är något förhöjd bland användare av perorala antikonceptionsmedel. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är det ökade antalet fall litet i jämförelse

med den generella risken för bröstcancer Orsakssambandet med kombinerade perorala antikonceptionsmedel är inte känt. Mer information finns i avsnitten 4.3 och 4.4.

Interaktioner

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Pearl-index för metodfel: 0,41 (övre tvåsidigt 95 % konfidensintervall: 0,85).

Generellt Pearl-index (metodfel + patientfel): 0,80 (övre tvåsidigt 95 % konfidensintervall: 1,30).

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

I en 3 cykler lång ovulationshämningssstudie, som jämförde drospirenon 3 mg / etinylestradiol 0,020 mg i en 24-dagars regim och en 21-dagars-regim, var 24-dagars-regimen förknippad med större hämning av follikelutveckling. Efter avsiktlig introduktion av doseringsfel under den tredje behandlingscykeln, visade en större andel kvinnor i 21-dagarsregimen ovarieaktivitet inkluderande ägglossning, jämfört med kvinnorna i 24-dagarsregimen. Under cykeln efter avslutad behandling återgick ovarieaktiviteten till nivåerna före behandlingsstart hos 91,8% av kvinnorna i 24-dagarsregimen.

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

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

Två dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier har genomförts för att utvärdera effekt och säkerhet av Stefaminelle hos kvinnor med medelsvår acne vulgaris.

Efter sex månaders behandling jämfört med placebo visade Stefaminelle en statistiskt signifikant större minskning av inflammatoriska lesioner med 15,6 % (49,3 % jämfört med 33,7 %), av icke-inflammatoriska lesioner med 18,5 % (40,6 % jämfört med 22,1 %) och av totalt antal lesioner med 16,5 % (44,6 % jämfört med 28,1 %). Dessutom fick en större andel patienter, 11,8 % (18,6 % jämfört med 6,8 %), bedömningen "clear" eller "almost clear" på skalan Static Global Assessment (ISGA).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Drospirenon

Absorption

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

Distribution

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

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Steady state-förhållanden

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Etniska grupper

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

Etinylestradiol

Absorption

Peroralt administrerat etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt. Maximala serumkoncentrationer på cirka 33 pg/ml uppnås inom 1–2 timmar efter administrering av en peroral engångsdos. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 60 % till följd av presystemisk konjugering och första passage-metabolism. Samtidigt intag av mat minskade biotillgängligheten för etinylestradiol med cirka 25 % hos de undersökta patienterna medan ingen förändring sågs hos andra.

Distribution

Serumnivåerna av etinylestradiol minskar i två faser. Den terminala dispositionsfasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 24 timmar. Etinylestradiol binder i hög men icke-specifik grad till serumalbumin (cirka 98,5 %) och inducerar en ökning av serumkoncentrationerna av SHBG och CGB. En synbar distributionsvolym på cirka 5 l/kg fastställdes.

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Steady state-förhållanden

Steady state-förhållanden uppnås under den andra halvan av behandlingscykeln och serumnivåerna av etinylestradiol ackumuleras med en faktor på cirka 2,0–2,3.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aktiv filmdragerad tablett (rosa):

- **Tablettkärna:**
 - Laktosmonohydrat
 - Majsstärkelse, pregelatiniserad
 - Povidon K-30 (E1201)
 - Natriumkroskarmellos
 - Polysorbat 80
 - Magnesiumstearat (E572)
- **Filmdragering:**
 - Polyvinylalkohol
 - Titandioxid (E171)
 - Makrogol 3350
 - Talk
 - Gul järnoxid (E172)
 - Röd järnoxid (E172)
 - Svart järnoxid (E172)

Filmdragerade placebotabletter (vita):

- **Tablettkärna:**
 - Vattenfri laktos
 - Povidon K-30 (E1201)
 - Magnesiumstearat (E572)
- **Filmdragering:**
 - Polyvinylalkohol
 - Titandioxid (E171)
 - Makrogol 3350
 - Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar till något opak transparent PVC/PVDC-Al-blister. Varje blister innehåller 24 rosa, aktiva filmdragerade tabletter och 4 vita filmdragerade placebotabletter.

Förpackningsstorlekar:

1 x 28 filmdragerade tabletter

3 x 28 filmdragerade tabletter

6 x 28 filmdragerade tabletter

13 x 28 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46319

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2012-10-04/2017-07-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-03-31