

1. LEGEMIDLETS NAVN

Slinda 4 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvite, aktive filmdrasjerte tabletter:
Hver tablett inneholder 4 mg drospirenon.

Grønne, inaktive filmdrasjerte tabletter (placebotabletter):
Tabletten inneholder ingen virkestoffer.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver hvit, aktiv filmdrasjert tablett inneholder 17,5 mg laktose.
Hver grønn, inaktiv filmdrasjert tablett (placebotablett) inneholder 52,7 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

De aktive tablettene er runde, hvite tabletter merket med bokstavene «E» og «D» på hver sin side og har en diameter på 5 mm.

De inaktive tablettene (placebotablettene) er runde, grønne tabletter merket med bokstaven «E» og tallet «4» på hver sin side og har en diameter på 5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Prevensjon

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Hvordan Slinda brukes

Det skal tas én tablett daglig i 28 sammenhengende dager, én hvit, aktiv tablett daglig de første 24 dagene og én grønn, inaktiv tablett daglig de neste 4 dagene. Tablettene skal tas hver dag til omtrent samme tid slik at intervallet mellom to tabletter alltid er 24 timer. Tablettene skal tas i den rekkefølgen som er vist på blisterbrettet. Det følger med klistremerker med de 7 ukedagene. Kvinnen skal velge det klistremerket som starter med den dagen hun begynner å ta tablettene, og klistre det på blisterbrettet.

Den første tabletten skal tas på den første menstruasjonsdagen. Deretter tas én tablett per dag. Kvinnen skal begynne på neste brett umiddelbart etter at hun er ferdig med forrige brett, uten pause i det daglige tablettinntaket.

Hvordan starte med Slinda

Ingen tidligere bruk av hormonell prevensjon (i løpet av den siste måneden)

Kvinnen skal begynne å ta tablettene på dag 1 i sin naturlige syklus (første dag av menstruasjonsblødningen). Dersom disse instruksene følges, er det ikke behov for tilleggsprevensjon.

Etter abort i første trimester

Etter abort i første trimester anbefales det å starte med Slinda umiddelbart etter aborten. I dette tilfellet er det ikke nødvendig med tilleggsprevensjon.

Etter fødsel eller abort i andre trimester

Det anbefales å starte prevensjonsbehandling med Slinda mellom 21 og 28 dager etter fødsel eller abort i andre trimester. Dersom prevensjonsbehandling med Slinda igangsettes senere, men før kvinnen har fått tilbake menstruasjonen, må graviditet utelukkes og tilleggsprevensjon benyttes den første uken.

Før kvinner som ammer, se pkt. 4.6.

Overgang fra prevensjon av kombinasjonstypen (perorale kombinasjons-p-piller, vaginalring eller transdermalt plaster)

Kvinnen bør begynne med Slinda fortrinnsvis dagen etter den siste aktive tablett (den siste tablett som inneholder virkestoff) i den forrige p-pillepakningen eller den dagen vaginalringen tas ut eller plasteret tas av. I disse tilfellene er det ikke nødvendig å bruke tilleggsprevensjon.

Kvinnen kan også begynne med Slinda senest dagen etter den vanlige tablettfrie, ringfrie, plasterfrie perioden eller placeboperioden i hennes forrige kombinasjonsprevensjonsmetode, men da anbefales det å benytte annen tilleggsprevensjon (barrieremetode) i tillegg de første 7 dagene av tablettinntaket.

Overgang fra et prevensjonsmiddel som kun inneholder gestagen (minipille, injeksjon, implantat) eller fra hormonspiral med gestagen (IUS)

Kvinnen kan når som helst bytte fra en annen minipille, men bør starte med Slinda dagen etter og innen 24 timer etter å ha avsluttet forrige minipille. En kvinne kan bytte fra implantat eller bytte etter fjerning av hormonspiral samme dag som implantatet eller hormonspiralen fjernes. En kvinne kan bytte fra bruk av injeksjon og bør starte med Slinda på den dagen neste injeksjon skulle blitt satt. Det er ikke nødvendig å bruke tilleggsprevensjon i noen av disse tilfellene.

Håndtering av glemte tabletter

Tablettene skal tas hver 24. time. Dersom kvinnen er mindre enn 24 timer for sen med å ta en enkelt tablett, blir beskyttelsen mot graviditet ikke redusert. Kvinnen bør ta tablettene så snart hun kommer på det og deretter ta resterende tabletter til vanlig tid.

Dersom kvinnen er mer enn 24 timer for sen med å ta en hvit aktiv tablett, kan beskyttelsen mot graviditet være redusert, og det bør vurderes å bruke en barrieremetode som for eksempel kondom, de neste 7 dagene. Kvinnen bør ta den glemte tablettene så snart hun kommer på det, selv om det betyr at hun må ta to tabletter samtidig. Hun skal deretter fortsette å ta tablettene til vanlig tid.

Dersom kvinnen har glemt tabletter i den første uken etter hun startet å bruke Slinda, og samleie fant sted i uken før forglemmelsen, skal muligheten for graviditet overveies.

Dersom kvinnen har glemt å ta tabletter i den tredje uken hun tar tablettene, er det stor fare for redusert beskyttelse på grunn av den kommende 4 dager lange hormonfrie perioden. Ved å justere planen for

inntak av tabletter, kan den reduserte beskyttelsen likevel forebygges. Kvinnen bør ta den siste glemte tablett så snart hun kommer på det, selv om det betyr at hun må ta to tabletter samtidig. Hun skal deretter fortsette å ta de aktive tablettene til vanlig tid. Det anbefales at hun ikke tar de inaktive tablettene (placebotablettene), men fortsetter rett på et nytt brett med aktive tabletter.

Glemte (grønne) placebotabletter kan ignoreres, men bør kastes for å unngå utilsiktet forlengelse av intervallet mellom inntak av aktive tabletter.

Råd ved gastrointestinale forstyrrelser

Ved alvorlige gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. oppkast eller diaré) kan det hende at absorpsjonen ikke blir fullstendig, og tilleggsprevensjon bør brukes.

Dersom kvinnen kaster opp eller får diaré innen 3–4 timer etter at hun tok en aktiv tablett, bør en ny tablett (erstatningstablett) tas så snart som mulig. Den nye tablettene bør om mulig tas innen 24 timer etter vanlig tid for tablettinntak. Dersom det går mer enn 24 timer, gjelder rådet om glemte tabletter, som beskrevet i pkt. 4.2 «Håndtering av glemte tabletter». Dersom kvinnen ikke ønsker å endre planen for inntak av tablettene, må hun ta den/de ekstra tablett(e) fra et annet blisterbrett.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt for Slinda har blitt fastslått for kvinner i fertil alder. Sikkerhet og effekt forventes å være lik for postpubertal ungdom under 18 år og brukere som er over 18 år. Bruk av dette produktet før menarke (den første blødningen fra livmorslimhinnen) er ikke indisert.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Prevensjonsmidler med bare gestagen, slik som Slinda, skal ikke brukes ved følgende tilstander. Dersom noen av tilstandene oppstår for første gang ved bruk av Slinda, skal preparatet seponeres umiddelbart.

- Aktiv, venøs tromboembolisk forstyrrelse.
- Nåværende eller tidligere alvorlig leversykdom, så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normalisert igjen.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller akutt nyresvikt.
- Kjente eller mistenkte kjønnsormonsensitive, ondartede sykdommer.
- Udiagnostisert vaginalblødning.
- Overfølsomhet overfor virkestoff(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dersom noen av tilstandene/risikofaktorene som nevnes under er til stede, skal fordelene med Slinda veies opp mot mulig risiko for hver enkelt kvinne, og dette skal diskuteres med henne før hun bestemmer seg for å begynne med Slinda. I tilfelle forverring, eksaserbasjon eller første forekomst av en av disse tilstandene, skal kvinnen kontakte legen sin. Legen skal da avgjøre om Slinda skal seponeres.

Hyperkalemi

Drospirenon er en aldosteronantagonist med kaliumsparende egenskaper. I de fleste tilfeller forventes det ingen økning i kaliumnivået. Det anbefales imidlertid å sjekke serumkaliumnivået under den første behandlingssyklusen hos kvinner som har nedsatt nyrefunksjon, og et serumkaliumnivå som ligger i øvre del av referanseområdet før behandlingen, og hos kvinner som samtidig bruker kaliumsparende legemidler (se pkt. 4.5).

Sirkulasjonsforstyrrelser

Epidemiologiske studier gir få holdepunkter for at det finnes en forbindelse mellom legemidler med kun gestagen og økt risiko for myokardinfarkt eller cerebral tromboembolisme. Risikoen for kardiovaskulære og cerebrale hendelser er snarere knyttet til økende alder, hypertensjon og røyking. Hos kvinner med hypertensjon kan risikoen for slag være noe høyere ved bruk av gestagenholdige legemidler.

Enkelte studier indikerer at det kan være en noe høyere risiko for venøs tromboembolisme (dyp venetrombose, lungeemboli) forbundet med bruk av legemidler med kun gestagen, selv om det ikke er statistisk signifikant. Generelt anerkjente risikofaktorer for venøs tromboembolisme (VTE) omfatter positiv personlig historie eller familiehistorie (VTE hos et søsken eller en forelder i relativt tidlig alder), alder, fedme, langvarig immobilisering, omfattende kirurgi eller alvorlig traume.

Behandlingen skal avbrytes umiddelbart hvis det oppstår symptomer på en arteriell eller venøs trombotisk hendelse eller det foreligger mistanke om dette. Seponering av Slinda skal overveies ved vedvarende immobilisering på grunn av kirurgisk inngrep eller sykdom.

Beinmetabolisme

Behandling med Slinda fører til lavere nivå av østradiol i serum, til et nivå som tilsvarer tidlig follikkelfase. Det er på nåværende tidspunkt ukjent hvorvidt reduksjonen i serumnivå av østradiol kan ha klinisk relevant effekt på beinmineralitet. Tap av beinmineralitet må spesielt tas i betraktning i tenårene og i tidlig voksen alder, en kritisk periode for beindannelse. Det er ikke kjent om redusert beinmineralitet i denne populasjonen vil føre til redusert maksimal skjelettmasse og øke risikoen for frakturer senere i livet.

Brystkreft

En metaanalyse av 54 epidemiologiske studier har rapportert om en svak økning i relativ risiko (RR = 1,24) for å bli diagnostisert med brystkreft hos kvinner som på nåværende tidspunkt bruker p-piller, i hovedsak østrogen/gestagen-legemidler. Den økte risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter avsluttet bruk av kombinasjons-p-piller. Siden brystkreft forekommer sjelden hos kvinner under 40 år, er økningen i antall brystkrefttilfeller diagnostisert blant kvinner som bruker eller nylig har brukt kombinasjons-p-piller liten i forhold til den totale risikoen for brystkreft. En kausal sammenheng kan ikke bevises ut fra disse studiene. Det observerte mønsteret for økt risiko kan skyldes at brystkreft diagnostiseres tidligere hos kvinner som bruker p-piller. Det kan skyldes den biologiske effekten av prevensjonsmidlet eller en kombinasjon av begge disse faktorene. Brystkreft som er diagnostisert hos kvinner som bruker p-piller, virker å være mindre klinisk fremskreden enn brystkreft diagnostisert hos kvinner som aldri har brukt p-piller.

Risikoen for å bli diagnostisert med brystkreft hos kvinner som bruker legemidler med kun gestagen, er muligens av samme størrelsesorden som den som er assosiert med bruk av kombinasjons-p-piller. For legemidler med kun gestagen er imidlertid bevismaterialet basert på mye mindre populasjoner av brukere og er dermed mindre avgjørende enn for kombinasjons-p-piller.

Andre tumorer

I sjeldne tilfeller er det rapportert om godartede leversvulster, og enda sjeldnere om ondartede leversvulster, hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. I isolerte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intraabdominale blødninger. En levertumor må vurderes ved differensialdiagnostisering hvis det forekommer sterke smerter i øvre abdomen, forstørrelse av leveren eller tegn på intraabdominal blødning.

Ektopisk graviditet

Den beskyttelsen som tradisjonelle minipiller gir mot ektopiske svangerskap er ikke så god som med p-piller av kombinasjonstypen, noe som har vært assosiert med den hyppige forekomsten av eggøsning ved bruk av minipiller. Til tross for at Slinda konsekvent hemmer eggøsning, bør ektopisk graviditet tas i betraktning som differensialdiagnose hvis kvinnen får amenoré eller buksmerter.

Leverfunksjon

Slinda skal seponeres ved utvikling av gulsott. Metabolismen av steroidhormoner kan bli dårligere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Akutt eller kronisk forstyrret leverfunksjon kan kreve at behandlingen med Slinda avbrytes inntil leververdiene er normale igjen og en eventuell årsakssammenheng med bruk av Slinda er utelukket.

Diabetes

Til tross for at gestagener kan ha effekt på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ingen holdepunkter for å endre behandlingsregimet hos diabetikere som bruker minipiller, som Slinda. Pasienter med diabetes bør imidlertid observeres nøye de første behandlingsmånedene. Det bør utvises særlig forsiktighet hos diabetiske pasienter med vaskulære symptomer.

Andre tilstander

Dersom vedvarende hypertensjon utvikles under bruk av Slinda, eller et signifikant forhøyet blodtrykk ikke responderer tilstrekkelig på behandling med antihypertensiva, bør det vurderes om Slinda skal seponeres.

Som ved andre hormonelle prevensjonsmidler kan kloasma av og til forekomme, spesielt hos kvinner som tidligere har hatt chloasma gravidarum (kloasma under graviditet). Kvinner med kloasmatendens bør unngå sol eller ultrafiolett stråling mens de bruker Slinda.

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer som oppstår kort tid etter oppstart av behandlingen.

Følgende tilstander har vært rapportert både under graviditet og ved bruk av kjønnsormoner, men en forbindelse til bruk av gestagener har ikke blitt fastslått: gulsott og/eller pruritus relatert til kolestase; dannelsen av gallesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hemolytisk uremisk syndrom; Sydenhams korea; svangerskapspemfigoid; otoskleroserelatert hørselstap; (nedarvet) angioødem.

Hver hvit, aktiv tablett inneholder 17,5 mg laktose, og hver grønn inaktiv tablett (placebotablett) inneholder 52,7 mg laktose (som monohydrat). Pasienter med sjelden, arvelig galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Medisinsk undersøkelse / konsultasjon

Før igangsetting eller gjenopptak av Slinda bør en fullstendig sykehistorie (inkludert familiehistorie) innhentes og graviditet må utelukkes. Blodtrykket skal måles, og en fysisk undersøkelse skal utføres veiledet av kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4). Kvinnen bør også oppfordres til å lese pakningsvedlegget nøye og følge rådene som gis. Hyppighet og type undersøkelser bør være basert på etablerte kliniske retningslinjer og tilpasses den enkelte kvinne.

Kvinner må opplyses om at perorale prevensjonsmidler ikke beskytter mot hiv (aids) og andre seksuelt overførte sykdommer.

Endringer i blødningsmønsteret

Det kan forekomme forstyrrelser i blødningsmønsteret ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler som hemmer eggøsning, inkludert Slinda (se pkt. 5.1).

Dersom blødning forekommer svært hyppig og uregelmessig, bør en annen prevensjonsmetode vurderes. Dersom symptomene vedvarer, bør en eventuell organisk årsak utelukkes. Håndtering av amenoré under behandlingen avhenger av om tablettene har vært brukt i overensstemmelse med instruksjonene og kan omfatte en graviditetstest.

Behandlingen skal avbrytes hvis det oppstår graviditet.

Redusert effekt

Effekten av gestagenpiller (minipiller) kan være redusert dersom man f.eks. har glemt å ta tabletter (se pkt. 4.2), ved gastrointestinale forstyrrelser (se pkt. 4.2) eller ved samtidig medisinerings (se pkt. 4.5).

Laboratorieundersøkelser

Bruk av antikonsepsjonssteroider kan påvirke resultatene av visse laboratorietester, inkludert biokjemiske parametere på lever-, tyreoida-, binyre- og nyrefunksjon, serumnivåer av (transport)proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoproteinfraksjoner, parametere på karbohydratmetabolisme og parametere på koagulasjon og fibrinolyse.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers effekt på Slinda

Det kan forekomme interaksjoner mellom Slinda og andre legemidler som induserer mikrosomale enzymer. Dette kan resultere i økt clearance av kjønns hormoner og kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller sviktende prevensjon.

Behandling

Enzyminduksjon kan observeres allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon forekommer som regel innen noen få uker. Etter at behandlingen er avbrutt kan enzyminduksjon vedvare i omtrent 4 uker.

Korttidsbehandling

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler, bør midlertidig bruke barrieremetode eller annen form for prevensjon i tillegg til gestagenpiller. Barrieremetoden skal brukes hele tiden ved samtidig legemiddelbehandling og i 28 dager etter seponering.

Dersom legemiddelbehandlingen varer til etter at de aktive tablettene på p-pillebrettet er brukt opp, skal de inaktive tablettene (placebotablettene) kastes og det neste p-pillebrettet påbegynnes umiddelbart.

Langtidsbehandling

Hos kvinner som får langtidsbehandling med enzyminduserende virkestoffer, anbefales en annen pålitelig og ikke-hormonell prevensjonsmetode.

Følgende interaksjoner har vært rapportert i litteraturen (hovedsakelig for kombinasjons-p-piller, men av og til også for gestagenpiller).

Substanser som øker clearance av hormonelle prevensjonsmidler (redusert prevensjonseffekt ved enzyminduksjon), f.eks.:

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin og hiv-legemidlene ritonavir, nevirapin og efavirenz og muligens også felbamate, griseofulvin, okskarbazepin, topiramate og legemidler som inneholder urtemedisinen johannesurt (*hypericum perforatum*).

Substanser med ulike effekter på clearance av hormonelle prevensjonsmidler:

Samtidig administrering av kjønns hormoner og mange kombinasjoner av hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir) og ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (f.eks. nevirapin, efavirenz) og/eller kombinasjoner med legemidler mot hepatitt C-virus (HCV) (f.eks. boceprevir, telaprevir) kan øke eller redusere plasmakonsentrasjonen av progestiner. Den totale effekten av disse endringene kan være klinisk relevant i enkelte tilfeller.

Forskrivningsinformasjonen for samtidige HIV-/HCV-legemidler bør derfor konsulteres for å identifisere potensielle interaksjoner og eventuelle relaterte anbefalinger. Ved tvil bør kvinner som

behandles med proteasehemmere eller ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere bruke ekstra barriereprevensjon.

Substanser som reduserer clearance av hormonelle prevensjonsmidler (enzymhemmere):

Den kliniske relevansen av potensielle interaksjoner med enzymhemmere er ikke kjent.

Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere, som for eksempel antifungale azoler (f.eks. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolider (f.eks. klaritromycin, erytromycin), diltiazem og grapefruktjuice kan øke plasmakonsentrasjonen av gestagenet.

I en flerdosestudie som daglig (10 dager) evaluerte samtidig administrering av den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol og to drospirenonholdige hormonlegemidler (drospirenon 3 mg + østradiol 1,5 mg og drospirenon 3 mg + etinyløstradiol 0,02 mg) økte AUC (0-24t) for drospirenon henholdsvis 2,3 ganger og 2,7 ganger.

Effekt av Slinda på andre legemidler

Hormonelle prevensjonsmidler kan påvirke metabolismen til visse andre virkestoffer. Derfor kan plasma- og vevskonsentrasjonen enten bli høyere (f.eks. ciklosporin) eller lavere (f.eks. lamotrigin).

Basert på *in vitro* studier og *in vivo* interaksjonsstudier med frivillige kvinner som brukte omeprazol, simvastatin eller midazolam som markørsubstrat, er det lite sannsynlig at det forekommer en klinisk relevant interaksjon mellom drospirenon og cytokrom P450-medierte metabolisme av andre virkestoffer.

Farmakodynamiske interaksjoner

Publiserte data viste ikke signifikant effekt på serumkalium etter samtidig bruk av drospirenon og ACE-hemmere eller NSAIDs hos pasienter uten nedsatt nyrefunksjon. Samtidig bruk av Slinda og aldosteronantagonister eller kaliumsparende diuretika har ikke blitt undersøkt. I slike tilfeller bør serumkalium kontrolleres i den første behandlingssyklusen (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Slinda skal ikke brukes under graviditet.

Dersom graviditet oppstår under behandling med Slinda, skal man slutte å ta dette legemidlet.

Epidemiologiske studier har verken vist økt risiko for medfødte misdannelser hos barn født av kvinner som brukte drospirenon før graviditeten, eller teratogen effekt ved utilsiktet inntak av drospirenon under graviditet.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Basert på dataene fra disse studiene, kan det ikke utelukkes uønskede effekter på grunn av virkestoffets hormonelle effekt.

Amming

En ubetydelig mengde drospirenon skilles ut i morsmelk. Den daglige dosen drospirenon for spedbarnet er <1 % av morens dose. Ved terapeutiske doser av Slinda forventes det derfor ikke at Slinda vil ha noen effekt på nyfødte/spedbarn. Basert på tilgjengelige data kan Slinda brukes under amming.

Fertilitet

Slinda er indisert for å hindre graviditet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner i forbindelse med bruk av Slinda.

Ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner er observert hos brukere av perorale hormonelle prevensjonsmidler.

4.8 Bivirkninger

Endringer i blødningsmønster var en bivirkning som ble hyppig rapportert i de kliniske studiene (se pkt. 5.1).

De vanligst rapporterte bivirkningene i kliniske langtidsstudier med mer enn 9 behandlingssykluser med drospirenon (2700 kvinner), var akne (3,8 %), metroragi (2,9 %), hodepine (2,7 %) og brystmerter (2,2 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i kliniske korttids- og langtidsstudier med Slinda er listet opp i tabellen nedenfor.

Alle bivirkningene er ført opp etter organklasser og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$).

Organklasser (MedDRA, versjon 17.1)	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Vaginal infeksjon	
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster		Uterine leiomyomer	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Appetittforstyrrelser Hyperkalemi	
Psykiatriske lidelser	Libidoforstyrrelser Humørsvingninger	Angstsymptomer Depresjon Nedstemthet	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	
Øyesykdommer			Intoleranse mot kontaktlinser
Karsykdommer		Hetetokter Hypertensjon	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Magesmerter	Oppkast Diaré Forstoppelse	
Hud- og underhudssykdommer	Akne	Alopesi Hyperhidrose Utslett Seboré	

		Pruritus Dermatitt	
Sykdommer i nyre og urinveier			Polyuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystubehag Metroragi Vaginal blødning Dysmenoré Uregelmessig menstruasjon	Amenoré Menstruasjonsforstyrrelser Bekkenmerte Ovariecyste Vulvovaginal tørrhet Utfloed fra skjeden	Brystcyste Cervikal dysplasi Galaktoré Vulvovaginal kløe
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue Perifert ødem	
Undersøkelser	Vektøkning	Forhøyede transaminaser Økt bilirubin i blodet Økt kreatinfosfokinase i blodet Forhøyet gammaglutamyltransferase Økning i triglyserider i blodet	Vektreduksjon

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Det har ikke vært rapportert alvorlige skadelige effekter ved overdosering. Symptomene som kan opptre er kvalme, oppkast og sparsom vaginalblødning. Det finnes ingen antidot, og videre behandling bør være symptomatisk.

Drospirenon er imidlertid en spironolaktonanalog som har antimineralkortikoide egenskaper. Ved overdosering bør serumkalium og -natrium overvåkes, i tillegg til mulig forekomst av metabolsk acidose.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hormonelle prevensjonsmidler for systemisk bruk, gestagener

ATC-kode: G03A C10

Virkningsmekanisme

Slinda er en gestagenpille som inneholder gestagenet drospirenon, avledet fra spironolakton.

I terapeutisk dose har drospirenon også antiandrogene og svake antimineralkortikoide egenskaper. Det har ingen østrogen-, glukokortikoid og antiglukokortikoid aktivitet. Dette gir drospirenon en farmakologisk profil som ligger nært opp til det naturlige hormonet progesteron.

Det er indikasjoner fra kliniske studier på at de svake antimineralkortikoide egenskapene til kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder 3 mg drospirenon og 0,02 mg etinyløstradiol, fører til en svak antimineralkortikoid effekt.

Farmakodynamiske effekter

Prevensjonseffekten til Slinda oppnås hovedsakelig ved ovulasjonshemming. Drospirenon viser en kraftig anti-gonadotrop aktivitet som hemmer follikkelstimulering og eggøsning ved suppresjon av luteiniserende hormon (LH). I tillegg har drospirenon effekt på livmorhalsen ved å øke viskositeten av slimet i livmorhalsen. Drospirenon har også progestogen effekt på endometriet, som blir tynnere.

Klinisk sikkerhet og effekt

Ovulasjonshemmingspotensialet til Slinda (drospirenon 4 mg ikke-mikronisert administrert daglig i 24 dager) som vist ved ovarieaktivitet [follikkelvekst, endogent østradiol og serumkonsentrasjonen av progesteron (Hoogland-skår)] sammenlignet med 0,075 mg desogestrel administrert daglig i 28 dager i løpet av to behandlingssykluser, ble evaluert i en randomisert, åpen fase II-studie med 60 friske, unge kvinner. I første syklus ble det ikke observert eggøsning med noen av behandlingene, mens det i andre syklus ble observert én eggøsning for gruppen som fikk Slinda og én eggøsning for gruppen som fikk 0,075 mg desogestrel.

I en fase II-studie med 130 kvinner opprettholdt Slinda ovulasjonshemmingen til tross for fire planlagte forsinkelser i inntak på 24 timer hver på dag 3, 6, 11 og 22.

I to europeiske fase III multisenterstudier, én enkeltarmstudie og én kontrollert studie vs. desogestrel 0,075 mg, ble 1596 kvinner behandlet med Slinda i 9 til 13 etterfølgende sykluser og 341 ble behandlet med desogestrel i 9 måneder. I den samlede analysen av disse to studiene ble følgende Pearl-indeks kalkulert:

Pearl-indeks (18–45 år), bruker- og metodefeil: 0,73 (øvre grense 95 % konfidensintervall 1,43)
Pearl-indeks (18–35 år), bruker- og metodefeil: 0,93 (øvre grense 95 % konfidensintervall 1,84)

I en enkeltarmet klinisk fase III multisenterstudie gjennomført ved 39 amerikanske studiesteder, bestod effektpopulasjonen av 953 kvinner ≤ 35 år med 5547 evaluerbare sykluser. I løpet av disse syklusene ble det rapportert om 17 (1,8 %) graviditeter (uavhengig av om det ble bekreftet ved urin- eller blodprøve ved studiestedet), og det resulterte i en Pearl-indeks (95 % KI) på 4,0 (2,3, 6,4).

Blødningsmønster

Blødningsmønsteret ved bruk av Slinda ble vurdert i en 9 måneder lang komparativ, dobbeltblind studie som sammenlignet Slinda med desogestrel 0,075 mg, ved kontinuerlig bruk.

Forekomsten av bortfallsblødning (definert som en blødning som starter i løpet av de 4 hormonfrie dagene under behandlingen med Slinda og som varer i opptil 8 etterfølgende dager) var høyest – forekom hos færre enn 40 % – i løpet av de første syklusene og ble lavere over tid. Etter 9 måneders bruk ble det registrert bortfallsblødning hos færre enn 20 % av brukerne.

Gjennomsnittlig antall dager med blødning/sporblødning i gruppen som fikk Slinda sammenlignet med gruppen som fikk desogestrel i syklus 2–4, var henholdsvis $13,1 \pm 13,0$ vs. $16,9 \pm 16,9$. Gjennomsnittlig antall dager med blødning/sporblødning i løpet av syklus 7–9 var henholdsvis $9,7 \pm 10,4$ vs. $10,8 \pm 13,3$.

I den samme studien var andelen deltakere uten noen blødning/sporblødning (amenoré) i syklus 2–4 20,1 % for Slinda og 13,5 % for desogestrel. Andelen deltakere med amenoré økte i syklus 7–9 til 26,7 % i gruppen som fikk Slinda og 32,1 % i desogestrel-gruppen.

Andelen deltakere med langvarig blødning (>10 etterfølgende dager) for Slinda vs. desogestrel, var henholdsvis 18,1 % og 26,1 % i syklus 2–4, og henholdsvis 9,1 % og 16,7 % i syklus 7–9.

Andelen deltakere som trakk seg fra studien på grunn av blødningsrelaterte bivirkninger var 3,3 % i gruppen som fikk Slinda og 6,6 % i gruppen som fikk desogestrel.

Pediatrisk populasjon

Det ble gjennomført en fase III-studie i Europa for å evaluere tolerabilitet, sikkerhet og akseptabilitet av Slinda. 103 ungdommer deltok, og studien varte i 13 sykluser (en kjernedel på 6 sykluser og en forlengelsesfase på 7 sykluser). Slinda ble godt tolerert og akseptert av deltakerne.

Blødningsmønster ved bruk av Slinda ble vurdert, og dataene samsvarte generelt med dataene fra fase III-studiene hos voksne. Slinda var assosiert med en reduksjon i prosentandelen deltakere som opplevde blødninger eller sporblødninger over tid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Peroralt administrert drospirenon absorberes raskt og nesten fullstendig. Etter en enkeltdose oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av virkestoffet til Slinda på ca. 28 ng/ml etter ca. 3–4 timer. Samtidig inntak av mat påvirker ikke absorpsjonsgraden av drospirenon.

Farmakokinetikken til Slinda etter enkeltdose og gjentatt dosering har blitt sammenlignet med det markedsførte produktet som inneholder 3 mg mikronisert drospirenon i kombinasjon med etinyløstradiol. Ved gjentatt dosering var den relative biotilgjengeligheten til Slinda 76,51 % for $AUC_{t,ss}$. Akkumuleringsratio uttrykt ved Rac (AUC) var 1,9256 for Slinda mens den var 2,7684 for kombinasjonsproduktet. Disse funnene indikerer at den totale eksponeringen for drospirenon er lavere for Slinda enn for kombinasjonsproduktet som finnes på markedet med 28-dagers syklus.

Distribusjon

Drospirenon er 95 % til 97 % bundet til serumalbumin og binder ikke til kjønns hormonbindende globulin (SHBG) eller kortikosteroidbindende globulin (CBG). Tilsynelatende gjennomsnittlig distribusjonsvolum av drospirenon er omtrent 4,1 liter/kg.

Biotransformasjon

Drospirenon gjennomgår omfattende metabolisering etter peroral administrering. De to ikke-farmakologisk aktive hovedmetabolittene i plasma er syreformen av drospirenon, som dannes ved åpning av laktonringen og 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, begge dannes uten involvering av P450-systemet. Drospirenon gjennomgår også oksidativ metabolisering som katalyseres av CYP3A4.

In vitro kan drospirenon være en svak til moderat hemmer av cytokrom P450-enzymene CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4.

Eliminasjon

Etter peroral administrering synker nivået av drospirenon i plasma med en terminal halveringstid på 32 timer.

Metabolisk clearance for drospirenon i serum er ca. $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon utskilles kun i spormengder som uendret form. Drospirenonmetabolittene utskilles via fæces og urin med en utskilleleshastighet på rundt 1,2 til 1,4.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til peroral drospirenon er doseproporsjonal etter enkeltdoser i området 1–10 mg.

Steady-state

I en behandlingssyklus oppnås maksimal steady state-konsentrasjon av drospirenon i serum på ca. 40 ng/ml, etter 7 behandlingsdager. Drospirenonnivået i plasma ble akkumulert med en faktor på ca. 2 som en følge av forholdet mellom den terminale halveringstiden og doseringsintervallet.

Spesielle populasjoner

Effekt av nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført noen studier for å vurdere effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til Slinda. Steady state-konsentrasjonen av drospirenon i serum hos kvinner med svakt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance CL_{Cr}, 50–80 ml/minutt) som behandles med en kombinasjons-p-pille med drospirenon, var imidlertid sammenlignbar med konsentrasjonen hos kvinner med normal nyrefunksjon. Serumkonsentrasjonen av drospirenon var i gjennomsnitt 37 % høyere hos kvinner med moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr}, 30–50 ml/minutt) sammenlignet med kvinner med normal nyrefunksjon. Behandling med drospirenon ble godt tolerert av kvinner med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon. Behandling med drospirenon viste ingen klinisk signifikant effekt på serumkalium.

Effekt av nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier for å evaluere effekten av leversykdom på farmakokinetikken til Slinda. Metabolismen av steroidhormoner kan imidlertid bli dårligere hos kvinner med nedsatt leverfunksjon.

I en studie med enkeltdoser hos kvinner som fikk kombinasjons-p-piller med drospirenon, ble oral clearance (CL/F) redusert med ca. 50 % hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Nedgangen i drospirenon-clearance hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon ga ingen åpenbar forskjell i serumkalium. Selv hos pasienter med diabetes som samtidig fikk behandling med spironolakton (to faktorer som kan gjøre en pasient disponert for hyperkalemi), ble det ikke observert økning i serumkalium over øvre grense for normalområdet. Det kan konkluderes med at drospirenon er godt tolerert hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad B).

Etniske grupper

Det er ikke observert noen klinisk relevant forskjell i farmakokinetikken til drospirenon mellom japanske og kaukasiske kvinner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av effektene av drospirenon hos laboratoriedyr begrenset seg til å omfatte kjente farmakologiske virkninger. Særlig reproduksjonstoksikologiske studier viste embryo- og fostertoksiske virkninger, hvilke anses å være artsspesifikke. Ved eksponering for høyere doser enn hva en kan oppnå ved bruk av drospirenon, ble det observert effekter på differensiering av forplantningsorgan hos rotter, men ikke hos aper.

Studier av evaluering av miljørisiko har vist at drospirenon har reproduksjonseffekter hos fisk ved 0,087 µg/l (LOEC) og kan utgjøre en risiko for det akvatiske miljøet (se punkt 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hvite, aktive filmdrasjerte tabletter:

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Laktose

Silika, kolloidal (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdrasjering:

Poly(vinylalkohol)

Titandioksid (E171)

Makrogol

Talkum (E553b)

Grønne, inaktive filmdrasjerte tabletter (placebotabletter):

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Povidon

Silika, kolloidal (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdrasjering:

Hypromellose (E464)

Triacetin

Polysorbat 80 (E433)

Titandioksid (E171)

Indigokarmin aluminiumslakk (E132)

Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktig PVC-PVDC/aluminiumsbliester som inneholder 28 filmdrasjerte tabletter (24 hvite, aktive filmdrasjerte tabletter og 4 grønne, inaktive filmdrasjerte tabletter (placebotabletter)).

Pakningsstørrelser: kalenderpakninger som inneholder 1x28, 3x28, 6x28 og 13x28 filmdrasjerte tabletter.

I tillegg til ytteresken leveres blisterbrettene i en blisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

18-12450

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2020

Dato for siste fornyelse: 26. september 2024

10. OPPDATERINGSDATO

22.03.2024