

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Slinda 4 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Bela aktivna filmsko obložena tableta:
Ena tableta vsebuje 4 mg drospirenona.

Zelena placebo filmsko obložena tableta:
Tableta ne vsebuje učinkovin.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena bela aktivna filmsko obložena tableta vsebuje 17,5 mg laktoze.
Ena zelena placebo filmsko obložena tableta vsebuje 52,7 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Aktivna tableta je okrogla, bela tableta z vtisnjenima črkama »E« in »D« na nasprotnih straneh, s premerom 5 mm.

Placebo tableta je okrogla, zelena tableta z vtisnjenima črko »E« in številko »4« na nasprotnih straneh, s premerom 5 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kontracepcija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kako jemati zdravilo Slinda

Eno tableto na dan je treba jemati 28 zaporednih dni, eno belo aktivno tableto na dan prvih 24 dni in eno zeleno neaktivno tableto na dan naslednje 4 dni. Tablete je treba jemati vsak dan ob približno istem času, tako da je presledek med dvema tabletama vedno 24 ur. Tablete je treba jemati v vrstnem redu, navedenem na pretisnem omotu. Priložene so nalepke, označene s 7 dnevi v tednu. Ženska naj izbere nalepko, ki se začne z dnem, ko začne jemati tablete, in jo nalepi na pretisni omot.

Prvo tableto je treba vzeti prvi dan menstruacije. Nato je treba jemati tablete neprekinjeno. Naslednje pakiranje se začne jemati takoj po končanem prejšnjem pakiranju, brez prekinitve dnevnega vnosa tablet.

Kako začeti jemati zdravilo Slinda

Brez predhodne uporabe hormonskih kontraceptivov (v zadnjem mesecu)

Jemanje tablet se mora začeti 1. dan naravnega cikla ženske (prvi dan menstrualne krvavitve). Pri tem niso potrebni dodatni kontracepcijski ukrepi.

Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Po splavu v prvem trimesečju je priporočljivo začeti jemati zdravilo Slinda takoj po splavu. V tem primeru ni treba uporabljati dodatne kontracepcijske metode.

Po porodu ali po splavu v drugem trimesečju nosečnosti

Priporočljivo je, da se kontracepcijsko zdravljenje z zdravilom Slinda začne med 21. in 28. dnem po porodu ali splavu v drugem trimesečju. Če se kontracepcijsko zdravljenje z zdravilom Slinda začne pozneje, vendar pred začetkom menstruacije, je treba nosečnost izključiti in prvi teden uporabiti dodatno kontracepcijsko metodo.

Za doječe matere glejte poglavje 4.6.

Prehod z drugega kombiniranega hormonskega kontraceptiva (kombiniranega peroralnega kontraceptiva (KPK), vaginalnega obročka ali transdermalnega obliža)

Ženska naj začne jemati zdravilo Slinda po možnosti naslednji dan po zadnji aktivni tableti (zadnji tableti, ki vsebuje učinkovino) prejšnjega kombiniranega peroralnega kontraceptiva ali na dan, ko odstrani vaginalni obroč ali transdermalni obliž. V teh primerih uporaba dodatnega kontraceptiva ni potrebna.

Ženska lahko začne jemati zdravilo Slinda najpozneje naslednji dan po koncu običajnega obdobja brez tablet, obročka, obliža ali placeba pri prejšnjem kombiniranem hormonskem kontraceptivu, vendar je v prvih 7 dneh jemanja tablet priporočljiva uporaba dodatne pregradne kontracepcijske metode.

Prehod z metode s samim progesteronom (tablet, ki vsebujejo samo progesteron (POP – Progesteron-Only Pill), injekcij ali vsadka) ali z materničnega vložka (IUS – Intrauterine System), ki sprošča progesteron

Ženska lahko kateri koli dan preide s tablet, ki vsebujejo samo progesteron (POP) in naj začne jemati zdravilo Slinda dan po tem, v 24 urah po prekinutvi jemanja prejšnjega POP. Ženska lahko preide z vsadka ali po odstranitvi materničnega vložka (IUS) isti dan, ko je bil vsadek ali IUS odstranjen. Ženska lahko preide z uporabe kontraceptiva za injiciranje in naj začne jemati zdravilo Slinda na dan, ko naj bi prejela naslednjo injekcijo. V nobenem od teh primerov uporaba dodatnega kontraceptiva ni potrebna.

Ravnanje v primeru izpuščenih tablet

Tablete je treba jemati vsakih 24 ur. Če ženska z jemanjem katere koli tablete zamuja manj kot 24 ur, se kontracepcijska zaščita ne zmanjša. Ženska naj vzame tableto takoj, ko se spomni, nadaljnje tablete pa naj vzame ob običajnem času.

Če ženska z jemanjem katere koli bele aktivne tablete zamuja več kot 24 ur, se lahko kontracepcijska zaščita zmanjša in je treba razmisliti o uporabi pregradne kontracepcijske metode, kot je kondom, naslednjih 7 dni. Pozabljeno tableto je treba vzeti takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da mora vzeti dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem tablet ob običajnem času.

Če so bile tablete izpuščene v prvem tednu po začetku jemanja zdravila Slinda in je bil spolni odnos v tednu pred izpuščenimi tabletami, je treba upoštevati možnost zanositve.

Če so bile tablete izpuščene v tretjem tednu jemanja tablet, je tveganje za zmanjšano zanesljivost zaradi bližajočega se 4-dnevnega premora brez hormonov neizogibno. Vendar pa se lahko s prilagoditvijo urnika jemanja tablet še vedno prepreči zmanjšana kontracepcijska zaščita. Ženska naj vzame zadnjo izpuščeno tableto takoj, ko se spomni, tudi če to pomeni, da vzame dve tableti hkrati. Nato naj nadaljuje z jemanjem aktivnih tablet ob običajnem času. Ženski svetujemo, naj ne vzame placebo tablet in naj nadaljuje takoj z naslednjim pretisnim omotom z aktivnimi tabletami.

Izpuščene (zelene) placebo tablete se lahko zanemarijo. Vendar jih je treba zavreči, da se prepreči nenamerno podaljšanje intervala med jemanjem aktivnih tablet.

Nasvet v primeru prebavnih težav

V primeru hudih prebavnih težav (npr. bruhanju ali diareji) absorpcija morda ne bo popolna in je treba uporabiti dodatne kontracepcijske metode. Če se bruhanje ali driska pojavi v 3–4 urah po zaužitju tablete, je treba čim prej vzeti novo (nadomestno) tableto. Novo tableto je treba vzeti v 24 urah od običajnega časa jemanja tablete, če je to mogoče. Če mine več kot 24 ur, velja nasvet glede izpuščenih tablet, kot je naveden v poglavju 4.2 »Ukrepanje v primeru izpuščenih tablet«. Če ženska ne želi spremeniti svojega običajnega razporeda jemanja tablet, mora vzeti dodatno tableto/dodatne tablete iz drugega pretisnega omota.

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Slinda sta bili ugotovljeni pri ženskah v rodni dobi. Pričakuje se, da bosta varnost in učinkovitost pri mladostnicah po puberteti, mlajših od 18 let, in uporabnicah, starih 18 let in več, enaki. Uporaba tega zdravila pred menarho ni indicirana.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Kontracepcijskih sredstev, ki vsebujejo samo progestogen (POC - Progestogen-Only Contraceptives), kot je zdravilo Slinda, se ne sme uporabljati v primeru katerega koli od spodaj naštetih stanj. Če se katero od teh stanj prvič pojavi med uporabo zdravila Slinda, je treba zdravilo takoj prenehati jemati.

- Aktivna venska tromboembolija.
- Prisotnost ali anamneza hude bolezni jeter, dokler se vrednosti delovanja jeter ne normalizirajo.
- Huda ledvična insuficienca ali akutna ledvična odpoved.
- Znane ali domnevne maligne bolezni, občutljive na spolne steroide.
- Nediagnosticirana vaginalna krvavitev.
- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če je prisotno katero koli od spodaj navedenih stanj/dejavnikov tveganja, je treba koristiti zdravila Slinda pretehtati glede na možna tveganja za vsako posamezno žensko in se o tem z njo pogovoriti, preden se odloči za začetek uporabe zdravila Slinda. V primeru poslabšanja, eksacerbacije ali prvega pojava katerega koli od teh stanj se mora ženska posvetovati z zdravnikom. Zdravnik se mora nato odločiti, ali je treba uporabo zdravila Slinda prekiniti.

Hiperkaliemija

Drospirenon je antagonist aldosterona z lastnostmi varčevanja s kalijem. V večini primerov ni pričakovati zvišanja ravni kalija. Vendar pa je priporočljivo preverjati raven kalija v serumu med prvim ciklom zdravljenja pri ženskah z ledvično insuficienco in serumskim kalijem pred zdravljenjem

v zgornjem referenčnem območju ter med sočasno uporabo zdravil, ki varčujejo s kalijem (glejte poglavje 4.5).

Motnje krvnega obtoka

Epidemiološke študije kažejo le malo dokazov o povezavi med pripravki, ki vsebujejo samo progestogen, in povečanim tveganjem za miokardni infarkt ali možgansko trombembolijo. Tveganje za srčno-žilne in možganske dogodke je bolj povezano s starostjo, hipertenzijo in kajenjem. Pri ženskah s hipertenzijo se lahko tveganje za možgansko kap nekoliko poveča pri pripravkih, ki vsebujejo samo progestogen.

Čeprav ni statistično pomembno, nekatere študije kažejo, da je lahko rahlo povečano tveganje za vensko trombembolijo (globoka venska tromboza, pljučna embolija) povezano z uporabo pripravkov, ki vsebujejo samo progestogen. Splošno znani dejavniki tveganja za vensko trombembolijo (VTE) vključujejo pozitivno osebno ali družinsko anamnezo (VTE pri sorojencu ali staršu v sorazmerno zgodnji starosti), starost, debelost, dolgotrajno imobilizacijo, večji kirurški poseg ali večjo poškodbo.

Zdravljenje je treba takoj prekiniti, če se pojavijo simptomi arterijskega ali venskega trombotičnega dogodka ali če obstaja sum nanj, v primeru dolgotrajne imobilizacije zaradi operacije ali bolezni pa je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Slinda.

Presnova kosti

Zdravljenje z zdravilom Slinda povzroči zmanjšanje ravni estradiola v serumu na raven, ki ustreza zgodnji folikularni fazi. Trenutno ni znano, ali ima to zmanjšanje ravni estradiola v serumu klinično pomemben vpliv na mineralno gostoto kosti. Izguba mineralne gostote kosti je še posebej zaskrbljujoča v obdobju adolescence in zgodnje odraslosti, ki je ključno za nalaganje kostne mase. Ni znano, ali bo zmanjšanje mineralne gostote kosti v tej populaciji zmanjšalo največjo kostno maso in povečalo tveganje za zlome v poznejšem življenju.

Rak dojke

Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje ($RT = 1,24$) za diagnozo raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo peroralne kontraceptive (OK), predvsem tiste, ki vsebujejo estrogen in progestogen. Povečano tveganje postopoma izzveni v 10 letih po prenehanju jemanja kombiniranih OK (KOK). Ker je rak dojke redek pri ženskah, mlajših od 40 let, je prekomerno število diagnoz raka dojke pri trenutnih in nedavnih uporabnicah OK majhno v primerjavi s celotnim tveganjem za rak dojke. Te študije ne zagotavljajo dokazov o vzročni povezavi. Opažen vzorec povečanega tveganja je lahko posledica zgodnejše diagnoze raka dojke pri uporabnicah OK, bioloških učinkov OK ali kombinacije obojega. Rak dojke, diagnosticiran pri uporabnicah OK, je klinično manj napredoval kot rak, diagnosticiran pri tistih, ki OK niso nikoli jemale.

Tveganje za diagnozo raka dojke pri uporabnicah pripravkov, ki vsebujejo samo progestogen, je verjetno podobno kot pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih (KOK). Vendar pa dokazi za priprave, ki vsebujejo samo progestogen, temeljijo na veliko manjši populaciji uporabnic in so zato manj prepričljivi kot pri KOK.

Drugi tumorji

V redkih primerih so pri ženskah, ki so jemale kombinirane hormonske kontraceptive, poročali o benignih, še redkeje pa o malignih tumorjih na jetrih. V posameznih primerih so ti tumorji povzročili smrtno nevarne intraabdominalne krvavitve. Če se pojavijo huda bolečina v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalne krvavitve, je treba pri diferencialni diagnozi upoštevati možnost tumorja na jetrih.

Zunajmaternična nosečnost

Zaščita pred zunajmaternično nosečnostjo s tradicionalnimi tabletami, ki vsebujejo samo progestogen, ni tako dobra kot pri kombiniranih peroralnih kontraceptivih, kar je povezano s pogostim pojavom ovulacij med uporabo tablet, ki vsebujejo samo progestogen. Kljub temu, da zdravilo Slinda dosledno

zavira ovulacijo, je pri diferencialni diagnozi treba upoštevati zunajmaternično nosečnost, če ima ženska amenorejo ali bolečine v trebuhu.

Delovanje jeter

Če se pojavi zlatenica, prekinite zdravljenje z zdravilom Slinda. Pri bolnikih z motenim delovanjem jeter se steroidni hormoni lahko slabo presnavljajo. V primeru akutnih ali kroničnih motenj delovanja jeter je lahko potrebno prenehanje uporabe zdravila Slinda, dokler se kazalci delovanja jeter ne normalizirajo in se vzročna povezava z zdravilom Slinda ne izključi.

Sladkorna bolezen

Čeprav lahko progestogeni vplivajo na periferno odpornost proti inzulinu in na toleranco za glukozo, ni dokazov, da bi bilo treba ženskam s sladkorno boleznijo, ki jemljejo tablete, ki vsebujejo samo progestogen, kot je Slinda, spremeniti režim zdravljenja. Vendar pa je treba ženske s sladkorno boleznijo skrbno spremljati v prvih mesecih uporabe. Posebno pozornost je treba nameniti ženskam s sladkorno boleznijo pri katerih je prizadeto ožilje.

Druga stanja

Če se med uporabo zdravila Slinda pojavi trajna hipertenzija ali če se znatno zvišanje krvnega tlaka ne odzove ustrezno na antihipertenzivno zdravljenje, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Slinda.

Kot pri vseh drugih hormonskih kontraceptivih se občasno lahko pojavi kloazma, zlasti pri ženskah z anamnezo nosečnostnih kloazem. Ženske, ki so nagnjene k pojavu kloazme, se morajo med jemanjem zdravila Slinda izogibati izpostavljenosti soncu ali ultravijoličnemu sevanju.

Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonske kontracepcije (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj se v primerih sprememb razpoloženja in simptomov depresije, ki se pojavijo kmalu po uvedbi zdravljenja, posvetujejo z zdravnikom.

Poročali so o pojavu naslednjih stanj med nosečnostjo in med uporabo spolnih steroidov, vendar povezava z uporabo progestogenov ni bila ugotovljena: zlatenica in/ali pruritus, povezana s holestazo; nastanek žolčnih kamnov; porfirija; sistemski eritematozni lupus; hemolitično-uremični sindrom; Sydenhamova horea; gestacijski herpes; izguba sluha, povezana z otosklerozo; (dedni) angioedem.

Ena bela aktivna tableta vsebuje 17,50 mg laktoze in ena zelena placebo tableta vsebuje 52,7 mg laktoze (v obliki monohidrata). Bolnice z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravniški pregled/posvet

Pred začetkom ali ponovno uvedbo zdravila Slinda se je treba seznaniti s celotno zdravstveno anamnezo (vključno z družinsko anamnezo) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, pri čemer je treba upoštevati kontraindikacije (glejte poglavje 4.3) in opozorila (glejte poglavje 4.4). Ženski je treba tudi naročiti, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva navedena navodila. Pogostost in narava pregledov morata temeljiti na uveljavljenih smernicah in biti prilagojeni vsaki posamezni ženski.

Ženske je treba opozoriti, da peroralni kontraceptivi ne varujejo pred okužbami z virusom HIV (AIDS) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

Spremembe v vzorcu menstrualnih krvavitev

Med uporabo hormonskih kontraceptivov, ki zavirajo ovulacijo, vključno z zdravilom Slinda, se lahko pojavijo motnje v vzorcu menstrualnih krvavitev (glejte poglavje 5.1).

Če je krvavitev zelo pogosta in neredna, je treba razmisliti o drugi kontracepcijski metodi. Če simptomi vztrajajo, je treba izključiti organski vzrok. Zdravljenje amenoreje med zdravljenjem je odvisno od tega, ali so bile tablete jemane v skladu z navodili, in lahko vključuje test nosečnosti.

Zdravljenje je treba prekiniti, če pride do nosečnosti.

Zmanjšana učinkovitost

Učinkovitost tablet, ki vsebujejo samo progestogen, se lahko zmanjša, npr. v primeru izpuščenih tablet (glejte poglavje 4.2), prebavnih motenj (glejte poglavje 4.2) ali sočasnega jemanja zdravil (glejte poglavje 4.5).

Laboratorijski testi

Uporaba kontracepcijskih steroidov lahko vpliva na izvide določenih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemičnimi parametri delovanja jeter, ščitnice, nadledvične žleze in ledvic, plazemskimi koncentracijami (prenašalnih) proteinov, npr. vezavnega globulina za kortikosteroide (corticosteroid binding globulin) in lipidno/lipoproteinsko frakcijo, parametri presnove ogljikovih hidratov ter parametri koagulacije in fibrinolize.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na zdravilo Slinda

Lahko pride do interakcij med zdravilom Slinda in drugimi zdravili, ki inducirajo mikrosomalne encime, kar lahko poveča očistek spolnih hormonov in lahko povzroči vmesne krvavitve, in/ali neuspešnost kontracepcijske metode.

Ukrepi

Indukcija encimov je lahko opazna že po nekaj dneh zdravljenja. Najmočnejša indukcija encimov je običajno opazna v nekaj tednih. Po prenehanju zdravljenja lahko indukcija encimov traja še približno 4 tedne.

Kratkotrajno zdravljenje

Ženske, ki se zdravijo z zdravili, ki inducirajo encime, morajo poleg tablet, ki vsebujejo samo progestogen, začasno uporabljati še pregradno kontracepcijsko metodo ali katero drugo kontracepcijsko metodo. Pregradno kontracepcijsko metodo je treba uporabljati ves čas sočasnega zdravljenja in še 28 dni po prenehanju zdravljenja z njimi.

Če sočasno zdravljenje traja še po koncu jemanja aktivnih kontracepcijskih tablet, ki vsebujejo samo progestogen, iz enega pretisnega omota, je treba tablete s placebom zavreči in takoj začeti jemati aktivne kontracepcijske tablete, ki vsebujejo samo progestogen, iz naslednjega pretisnega omota.

Dolgotrajno zdravljenje

Pri ženskah, ki so dolgotrajno zdravljene z zdravili, ki inducirajo encime, je priporočljiva uporaba druge, zanesljive, nehormonske kontracepcijske metode.

V literaturi so poročali o naslednjih interakcijah (predvsem s kombiniranimi kontraceptivi, občasno pa tudi s tabletami, ki vsebujejo samo progestogen).

Učinkovine, ki povečujejo očistek hormonskih kontraceptivov (zmanjšujejo učinkovitost kontraceptivov zaradi indukcije encimov) npr.:

Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin in zdravila proti HIV (ritonavir, nevirapin in efavirenz) in verjetno tudi felbamat, griseofulvin, okskarbazepin, topiramet in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Snovi s spremenljivimi vplivi na očistek hormonskih kontraceptivov:

Pri sočasni uporabi s spolnimi hormoni lahko številne kombinacije zaviralcev proteaze HIV (npr. ritonavir, nelfinavir) in zaviralci nenukleozidne reverzne transkriptaze (npr. nevirapin, efavirenz) in/ali kombinacije z zdravili proti virusu hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevir, telaprevir) povečajo ali zmanjšajo plazemske koncentracije progestinov. Skupni učinek teh sprememb je v nekaterih primerih lahko klinično pomemben.

Zato se je treba seznaniti s podatki o sočasnem predpisovanju zdravil za zdravljenje HIV/HCV, da bi lahko prepoznali možna medsebojna delovanja in vsa s tem povezana priporočila. V primeru kakršnega koli dvoma morajo ženske, ki se zdravijo z zaviralcem proteaze ali zaviralcem nenukleozidne reverzne transkriptaze, uporabljati dodatno pregradno kontracepcijsko metodo.

Snovi, ki zmanjšujejo očistek hormonskih kontraceptivov (zaviralci encimov):

Klinični pomen morebitnih interakcij z zaviralci encimov še ni znan.

Sočasna uporaba močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4, kot so azolna protiglivična zdravila (npr. flukonazol, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem in grenivkin sok, lahko poveča plazemske koncentracije progestogena.

V študiji z večkratnim odmerjanjem dveh hormonskih pripravkov, ki vsebujeta drospirenon (drospirenon 3 mg + estradiol 1,5 mg in drospirenon 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg), je dnevna (10 dni) sočasna uporaba z močnim zaviralcem CYP3A4 ketokonazolom povečala površino pod krivuljo (AUC (0 – 24 h)) drospirenona 2,3-krat oziroma 2,7-krat.

Vpliv zdravila Slinda na druga zdravila

Hormonski kontraceptivi lahko vplivajo na presnovo nekaterih drugih učinkovin. Koncentracije teh zdravil v plazmi in tkivih se lahko skladno s tem povečajo (npr. ciklosporin) ali zmanjšajo (npr. lamotrigin).

V *in vitro* študijah in študijah interakcij *in vivo* pri prostovoljkah, ki so prejemale omeprazol, simvastatin ali midazolam kot označevalni substrat, so ugotovili, da klinično pomembne interakcije drospirenona s presnovo drugih učinkovin s citokromom P450 niso verjetne.

Farmakodinamične interakcije

Pri bolnicah brez ledvične insuficience sočasna uporaba drospirenona in zaviralcev ACE ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAIDs) ni imela pomembnega učinka na ravni kalija v serumu. Kljub temu sočasne uporabe zdravila Slinda z antagonistom aldosterona ali diuretiki, ki varčujejo s kalijem, niso raziskovali. V takem primeru je treba med prvim ciklusom zdravljenja preveriti raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Slinda se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Če ženska med uporabo zdravila Slinda zanosi, je treba njegovo uporabo takoj prekiniti.

Epidemiološke študije niso pokazale povečanega tveganja za pojav prirojenih anomalij pri otrocih mater, ki so pred nosečnostjo uporabljale drospirenon, ali teratogenih učinkov, če so matere nenamerno jemale drospirenon med nosečnostjo.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na podlagi teh podatkov o živalih ni mogoče izključiti neželenih učinkov zaradi hormonskega delovanja zdravilne učinkovine.

Dojenje

V materino mleko se izločajo zanemarljive količine drospirenona. Dnevni odmerek drospirenona pri dojenčku je manj kot 1 % materinega odmerka. Pri terapevtskih odmerkih zdravila Slinda torej ni pričakovati učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke. Na podlagi razpoložljivih podatkov se zdravilo Slinda lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Zdravilo Slinda je indicirano za preprečevanje zanositve.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Slinda na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri uporabnicah peroralnih hormonskih kontraceptivov niso opazili vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Spremembe v vzorcu krvavitev so bile neželeni učinek, o katerem so pogosto poročali v kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 5.1).

Najpogostejše poročani neželeni učinki v dolgoročnih kliničnih preskušanjih z več kot 9 cikli zdravljenja z zdravilom Slinda (2700 žensk) so bili akne (3,8 %), metroragija (2,9 %), glavobol (2,7 %) in bolečina v dojkah (2,2 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kratkotrajnih in dolgoročnih kliničnih preskušanjih zdravila Slinda, so navedeni v spodnji tabeli.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in razvrščeni po pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$).

Organski sistem (MedDRA različica 17.1)	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni		vaginalna okužba	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe		leiomiomi maternice	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija	
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost	
Presnovne in prehranske motnje		motnje apetita, hiperkaliemija	
Psihiatrične motnje	motnja libida, motnje in spremembe razpoloženja	anksiozna motnja, depresija, depresivno razpoloženje	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	
Očesne bolezni			intoleranca za

			kontaktne leče
Žilne bolezni		vročinski oblivi, hipertenzija	
Bolezni prebavil	slabost, bolečine v trebuhu	bruhanje, driska, zaprtje	
Bolezni kože in podkožja	Akne	alopecija, hiperhidroza, izpuščaj, seboreja, pruritus, dermatitis	
Bolezni sečil			poliurija
Motnje reprodukcije in dojk	bolečine v prsih, metroragija, krvavitev iz nožnice, dismenoreja, neredna menstruacija	amenoreja, motnje menstruacije, bolečina v medenici, ciste na jajčnikih, vulvovaginalna suhost, izcedek iz nožnice	ciste v dojkah, displazija materničnega vratu, galaktoreja, vulvovaginalni pruritus
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, periferni edem	
Preiskave	povečanje telesne mase	zvišanje transaminaz, zvišanje bilirubina v krvi, zvišanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi, zvišanje vrednosti gama glutamiltransferaze ,po višanje trigliceridov v krvi	zmanjšanje telesne mase

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O resnih škodljivih učinkih prevelikega odmerjanja ni poročil. Simptomi, ki se lahko pojavijo v tem primeru, so slabost, bruhanje in rahla vaginalna krvavitev. Antidotov ni in nadaljnje zdravljenje naj bo simptomatsko.

Drospirenon je sicer analog spironolaktona, ki ima antimineralokortikoidne lastnosti. V primeru prevelikega odmerjanja je treba spremljati kalij in natrij v serumu ter morebitne znake metabolične acidoze.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Hormonski sistemski kontraceptivi, progestogeni, oznaka ATC: G03AC10

Mehanizem delovanja

Zdravilo Slinda je zdravilo, ki vsebuje samo progestogen – drospirenon, ki je derivat spironolaktona.

Pri terapevtskih odmerkih ima drospirenon tudi antiandrogene in blage antimineralokortikoidne lastnosti. Ne kaže estrogenske, glukokortikoidne niti antiglukokortikoidne aktivnosti. Zaradi tega ima drospirenon farmakološki profil, ki je podoben naravnemu hormonu progesteronu.

Na podlagi rezultatov kliničnih študij s kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo 3 mg drospirenona in 0,02 mg etinilestradiola, je bilo ugotovljeno, da blage antimineralokortikoidne lastnosti drospirenona prispevajo k blagemu antimineralokortikoidnemu učinku.

Farmakodinamični učinki

Kontracepcijski učinek zdravila Slinda temelji predvsem na zaviranju ovulacije. Drospirenon izkazuje močno antigonadotropno delovanje, saj zavira folikularno stimulacijo in ovulacijo prek supresije luteinizirajočega hormona (LH). Poleg tega drospirenon poveča viskoznost cervikalne sluzi. Drospirenon ima tudi progestacijske učinke na endometrij, ki postane tanjši.

Klinična učinkovitost in varnost

Potencial zdravila Slinda (drospirenon 4 mg, nemikroniziran, uporabljen enkrat dnevno 24 zaporednih dni) za zaviranje ovulacije je bil ocenjen na podlagi aktivnosti jajčnikov (rast foliklov, koncentracije endogenega estradiola in progesterona v serumu – t. i. Hooglandova lestvica) v primerjavi z 0,075 mg dezogestrela, uporabljenega enkrat dnevno 28 dni v dveh ciklih zdravljenja, v randomizirani, odprti študiji II. faze, izvedeni pri 60 zdravih mladih ženskah. V prvem ciklu ovulacija ni bila opažena v nobeni od skupin, medtem ko je bila v drugem ciklu ovulacija zabeležena pri eni udeleženki, ki je prejela zdravilo Slinda, in pri eni udeleženki v skupini, ki je prejela 0,075 mg dezogestrela.

V ločeni študiji II. faze, izvedeni pri 130 ženskah, je zdravilo Slinda ohranilo zaviranje ovulacije kljub štirim načrtovanim zamudam pri jemanju tablet po 24 ur, in sicer 3., 6., 11. in 22. dan cikla.

V dveh večcentričnih študijah III. faze, izvedenih v Evropi – eni enokraki raziskavi in eni nadzorovani raziskavi proti dezogestrelu 0,075 mg – je bilo z zdravilom Slinda zdravljenih 1596 žensk v obdobju od 9 do 13 zaporednih ciklov, medtem ko je bilo 341 žensk zdravljenih z dezogestrelom v obdobju 9 mesecev. V združeni analizi obeh študij so bili izračunani naslednji Pearlovi indeksi:

Pearlov indeks (18–45 let), neuspeh metode + nepravilna raba: 0,73 (zgornji 95 % interval zaupanja: 1,43)

Pearlov indeks (18–35 let), neuspeh metode + nepravilna raba: 0,93 (zgornji 95 % interval zaupanja: 1,84)

V enokraki večcentrični študiji III. faze, izvedeni na 39 raziskovalnih mestih v ZDA, je populacijo za oceno učinkovitosti predstavljalo 953 žensk, starih ≤ 35 let, s skupno 5547 ovrednotenimi cikli. V tem obdobju je bilo zabeleženih 17 nosečnosti (1,8 %), ne glede na potrditev z urinskimi ali serumskimi testi na mestu izvajanja študije, kar je privedlo do Pearlovega indeksa 4,0 (95 % interval zaupanja: 2,3–6,4).

Vzorec krvavitev

Vzorec krvavitev med uporabo zdravila Slinda je bil ocenjen v 9-mesečni primerjalni, dvojno slepi študiji v primerjavi z dezogestrelom 0,075 mg, ki se je uporabljal neprekinjeno.

Pojav odtegnitvene krvavitve (opredeljene kot krvavitev, ki se začne med štiridnevним obdobjem brez hormonov pri jemanju zdravila Slinda in traja največ 8 zaporednih dni) je bil najpogostejši v začetnih ciklih, vendar se je pojavil pri manj kot 40 % uporabnic in se je sčasoma zmanjševal. Po 9 mesecih uporabe je bila odtegnitvena krvavitev zabeležena pri manj kot 20 % uporabnic.

Povprečno število dni krvavitev/krvavega izcedka v skupini z zdravilom Slinda v primerjavi s skupino z dezogestrelom med 2–4 ciklom je bilo $13,1 \pm 13,0$ v primerjavi s $16,9 \pm 16,9$. Povprečno število dni krvavitev med 7–9 ciklom je bilo $9,7 \pm 10,4$ v primerjavi z $10,8 \pm 13,3$.

V isti študiji je bil delež preiskovank brez krvavitev/krvavega izcedka (amenoreja) med 2–4 ciklom 20,1 % v skupini z zdravilom Slinda in 13,5 % v skupini z dezogestrelom. Delež preiskovank z amenorejo se je med 7–9 ciklom povečal na 26,7 % v skupini z zdravilom Slinda in na 32,1 % v skupini, ki je prejela dezogestrel.

Število preiskovank s podaljšano krvavitvijo (> 10 zaporednih dni) v skupini z zdravilom Slinda v primerjavi s skupino z dezogestrelom je bilo med 2–4 ciklom 18,1 % oziroma 26,1 % ter med 7–9 ciklom 9,1 % oziroma 16,7 %.

Delež preiskovank, ki so zaradi neželenih učinkov, povezanih s krvavitvami, predčasno prekinile sodelovanje v študiji, je znašal 3,3 % v skupini z zdravilom Slinda in 6,6 % v skupini z dezogestrelom.

Pediatrska populacija

V Evropi je bila izvedena študija III. faze za oceno prenašanja, varnosti in sprejemljivosti zdravila Slinda. V študijo je bilo vključenih 103 mladostnic, ki so sodelovale v osrednjem delu raziskave s 6 cikli in 7 dodatnih cikli (podaljšana faza), kar je skupaj 13 ciklov zdravljenja. Zdravilo Slinda je bilo dobro prenašano in sprejeto s strani preiskovank.

Ocenjen je bil vzorec krvavitve pri uporabi zdravila Slinda, pri čemer so bili podatki na splošno skladni z ugotovitvami iz študije III. faze pri odraslih ženskah. Zdravilo Slinda je bilo povezano z zmanjšanjem odstotka preiskovank, pri katerih so se sčasoma pojavile krvavitve ali krvav izcedek skozi čas.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po zaužitju se drospirenon hitro in skoraj popolnoma absorbira. Najvišje koncentracije učinkovine zdravila Slinda v serumu, približno 28 ng/ml, so dosežene približno 3–4 ure po enkratnem peroralnem odmerku. Sočasno uživanje hrane nima vpliva na obseg absorpcije drospirenona.

Farmakokinetika zdravila Slinda po enkratnem in ponavljajočih se odmerkih je bila preučena v primerjavi s tržno dostopnim zdravilom, ki vsebuje 3 mg mikroniziranega drospirenona v kombinaciji z etinilestradiolom. Po večkratnem odmerjanju je bila relativna biološka uporabnost zdravila Slinda za $AUC_{t,ss}$ 76,51 %. Razmerje akumulacije, izraženo z Rac (AUC , dnevna površina pod krivuljo) je bilo 1,9256 za zdravilo Slinda, medtem ko je bilo za kombinirano zdravilo 2,7684. Te ugotovitve kažejo, da je skupna izpostavljenost drospirenonu pri zdravilu Slinda v 28-dnevnem ciklu manjša kot pri kombiniranem tržno dostopnem zdravilu.

Porazdelitev

Drospirenon se od 95 % do 97 % veže na serumski albumin in se ne veže na globulin, ki veže spolne hormone (SHBG - Sex Hormone Binding Globulin), ali globulin, ki veže kortikosteroide (CBG - Corticosteroid Binding Globulin). Povprečni navidezni volumen porazdelitve drospirenona je približno 4 l/kg.

Biotransformacija

Drospirenon se po peroralni uporabi obsežno presnavlja. Dva glavna nefarmakološko aktivna presnovka v plazmi sta kislila oblika drospirenona, ki nastane z odprtjem laktonskega obroča, in 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat, oba pa nastaneta brez sodelovanja sistema P450. Drospirenon je prav tako podvržen oksidativni presnovi, ki jo katalizira encim CYP3A4.

In vitro lahko drospirenon šibko do zmerno zavira encime citokroma P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4.

Izločanje

Po peroralni uporabi se koncentracija drospirenona v serumu zmanjša s končnim razpolovnim časom izločanja 32 ur.

Hitrost presnavljanja drospirenona iz seruma je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon se v nespremenjeni obliki izloči le v sledovih. Presnovki drospirenona se izločajo v blatu in seču v ekskrecijskem razmerju približno 1,2 do 1,4.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika peroralnega drospirenona je sorazmerna z odmerkom po enkratnih odmerkih v razponu od 1 do 10 mg.

Stanje dinamičnega ravnovesja

Med ciklom zdravljenja so največje koncentracije drospirenona v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja okoli 40 ng/ml dosežene po približno 7 dneh zdravljenja. Plazemske ravni drospirenona se akumulirajo s faktorjem približno 2, kot posledica razmerja med končnim razpolovnim časom in intervalom odmerjanja.

Posebne populacije

Vpliv ledvične okvare

Študije za oceno vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko zdravila Slinda niso bile izvedene. Vendar pa so bile ravni drospirenona v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja pri ženskah, ki so se zdravile s kombiniranimi peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo drospirenon, z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina CL_{Cr}, 50–80 ml/min), primerljive s tistimi pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Raven drospirenona v serumu je bila v povprečju za 37 % višja pri ženskah z zmerno ledvično okvaro (CL_{Cr} = 30–50 ml/min) v primerjavi s tistimi pri ženskah z normalnim delovanjem ledvic. Zdravljenje z drospirenonom so dobro prenašale tudi ženske z blago do zmerno okvaro ledvic. Zdravljenje z drospirenonom ni pokazalo nobenega klinično pomembnega vpliva na koncentracijo kalija v serumu.

Vpliv jetrne okvare

Študije za oceno vpliva okvare jeter na farmakokinetiko zdravila Slinda niso bile izvedene. Vendar pa je pri ženskah z okvarjenim delovanjem jeter presnova steroidnih hormonov lahko oslABLJENA.

V študiji posameznega odmerka pri ženskah, ki so jemale kombinirane peroralne kontraceptive, ki vsebujejo drospirenon, je bil peroralni očistek (CL/F) pri prostovoljkah z zmerno jetrno okvaro za približno 50 % manjši kot pri tistih z normalnim delovanjem jeter. Opaženo zmanjšanje očistka drospirenona pri prostovoljkah z zmerno jetrno okvaro ni bilo povezano z značilno razliko v koncentraciji kalija v serumu. Koncentracija kalija v serumu se ni zvišala nad zgornjo mejo normalnega območja niti v primeru sladkorne bolezni niti sočasnega zdravljenja s spironolaktonom (dveh dejavnikov, ki lahko pri bolniku povečata nagnjenost k hiperkaliemiji). Sklepamo lahko, da bolnice z blago ali zmerno jetrno okvaro (Child-Pugh B) drospirenon dobro prenašajo.

Etnične skupine

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki drospirenona med Japonkami in belkami niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri laboratorijskih živalih so bili učinki drospirenona omejeni na tiste, ki so povezani z znanim farmakološkim delovanjem. Predvsem študije škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri živalih odkrile embriotoksične in fetotoksične učinke, ki veljajo za specifične za živalsko vrsto. Pri izpostavljenosti, ki je presegala izpostavljenost pri uporabnicah drospirenona, so opazili učinke na spolno diferenciacijo pri plodovih podgan, ne pa pri opicah. Študije ocene tveganja za okolje kažejo, da drospirenon lahko predstavlja tveganje za vodno okolje, saj so bili učinki na razmnoževanje pri ribah očitni pri 0,087 ug/L (LOEC) (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Bela aktivna filmsko obložena tableta:

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
laktoza
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete:

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec (E553b)

Zelena placebo filmsko obložena tableta:

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete:

hipromeloza (E464)

triacetin

polisorbat 80 (E433)

titanov dioksid (E171)

indigotin (E132)

rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozoren pretisni omot iz PVC-PVDC/aluminija, ki vsebuje 28 filmsko obloženih tablet (24 belih aktivnih filmsko obloženih tablet in 4 zelene placebo filmsko obložene tablete).

Velikosti pakiranj: koledarska pakiranja, ki vsebujejo 1 x 28, 3 x 28, 6 x 28 in 13 x 28 filmsko obloženih tablet.

Poleg kartonske škatle je priložen tudi kartonski ovitek za pretisni omot.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Exeltis Germany GmbH,

Adalperostraße 84, 85737 Ismaning,

Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02860/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 12. 2021

Datum podaljšanja dovoljenja za promet z zdravilom: 19. 3. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07. 11. 2025