

12. juli 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Slinda, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31332

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Slinda

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvide, aktive, filmovertrukne tabletter:

Hver tablet indeholder 4 mg drospirenon.

Grønne, filmovertrukne placebotabletter:

Tabletten indeholder ikke aktive stoffer.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver hvid, aktiv, filmovertrukket tablet indeholder 17,5 mg lactose.

Hver grøn, filmovertrukket placebotablet indeholder 52,7 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Den aktive tablet er en rund, hvid tablet, der er præget med bogstaverne ”E” og ”D” på hver sin side og har en diameter på 5 mm.

Placebotabletten er en rund, grøn tablet, der er præget med bogstavet ”E” og tallet ”4” på hver sin side og har en diameter på 5 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Svangerskabsforebyggende

**4.2** **Dosering og administration**

Dosering

**Sådan skal kvinden tage Slinda**

Der tages én tablet dagligt i 28 dage i træk. I de første 24 dage tages der én hvid, aktiv tablet dagligt, og i de efterfølgende 4 dage tages der én grøn, inaktiv tablet dagligt. Tabletterne skal tages på cirka samme tidspunkt hver dag, således at intervallet mellem 2 tabletter altid er 24 timer. Tabletterne skal tages i den rækkefølge, der fremgår af blisterkortet. Der medfølger klistermærker med ugens 7 dage. Kvinden vælger det klistermærke, der starter med den dag, hvor hun begynder at tage tabletterne, og sætter det på blisterkortet.

Den første tablet i behandlingen bør tages på den første menstruationsdag. Herefter tages tabletterne uden afbrydelse. Der startes på det næste blisterkort umiddelbart efter færdiggørelse af et blisterkort; der skal altså ikke holdes pauser i den daglige tabletindtagelse.

**Sådan skal kvinden starte på Slinda**

*Ingen forudgående anvendelse af hormonelle kontraceptiva (inden for den sidste måned)*

Tabletindtagelsen skal starte på dag 1 i kvindens naturlige cyklus (den første dag, hvor kvinden har menstruationsblødning). I så fald er det ikke nødvendigt at tage andre svangerskabsforebyggende forholdsregler.

*Efter abort i første trimester*

Efter abort i første trimester anbefales det, at kvinden starter på Slinda umiddelbart efter aborten. I så fald er det ikke nødvendigt at tage andre svangerskabsforebyggende forholdsregler.

*Efter fødsel eller abort i andet trimester*

Det anbefales at starte den kontraceptive behandling med Slinda mellem 21 og 28 dage efter fødsel eller abort i andet trimester. Hvis kontraceptiv behandling med Slinda startes senere, men inden tilbagevenden af menstruation, skal graviditet udelukkes, og der skal anvendes en ekstra præventionsmetode i den første uge.

Kvinder, der ammer: se pkt. 4.6.

*Ved skift fra et hormonelt kontraceptivum af kombinationstypen (p-piller af kombinationstypen, p-ring eller p-plaster)*

Kvinden skal helst starte på Slinda dagen efter, at hun har taget den sidste aktive tablet (den sidste tablet, der indeholder de aktive stoffer) i sin tidligere p-pillepakke, eller den dag p-ringen eller p-plasteret bliver fjernet. I så fald er det ikke nødvendigt at anvende ekstra prævention.

Kvinden kan også starte på Slinda senest dagen efter den tablet-, ring- eller plasterfri periode eller placebotabletperiode, hun plejer at have med sine tidligere hormonelle kontraceptivum af kombinationstypen, men så bør hun anvende en ekstra barrieremetode i de første 7 dage.

*Ved skift fra rene gestagenpræparater (minipiller, p-sprøjte, p-stav eller hormonspiral)*

Kvinden kan skifte fra en anden minipille på en hvilken som helst dag. Hun bør starte på Slinda dagen efter, at hun har seponeret sine tidligere minipiller, uden at overstige 24 timer siden sidste tabletindtagelse. Kvinden kan skifte fra p-stav eller hormonspiral samme dag, som p-staven eller hormonspiralen bliver fjernet. Hvis kvinden skifter fra p-sprøjte, bør hun starte på Slinda den dag, hvor hun skulle have haft den næste injektion. I alle disse tilfælde er det ikke nødvendigt at anvende ekstra prævention.

**Glemte tabletter**

Tabletterne skal tages med 24 timers mellemrum. Hvis kvinden tager en enkelt tablet mindre end 24 timer for sent, er den svangerskabsforebyggende virkning ikke nedsat. Kvinden bør tage den glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om det. Herefter skal hun fortsætte med at tage tabletterne til sædvanlig tid.

Hvis kvinden tager en hvid aktiv tablet mere end 24 timer for sent, kan den svangerskabsforebyggende virkning være nedsat, og det bør overvejes at anvende en barrieremetode, såsom kondom, i de næste 7 dage. Kvinden bør tage den glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om det, også selvom det betyder, at hun skal tage to tabletter samtidigt. Herefter skal hun fortsætte med at tage tabletterne til sædvanlig tid.

Glemte tabletter i den første uge efter opstart af Slinda: Hvis kvinden havde samleje i ugen før de glemte tabletter, bør muligheden for graviditet overvejes.

Glemte tabletter i tablet-uge 3: Der er stor risiko for nedsat virkning på grund af det forestående 4-dages hormonfri interval. Det er dog stadig muligt at forebygge nedsat svangerskabsforebyggende virkning ved at justere tabletindtagelsen. Kvinden bør tage den sidste glemte tablet, så snart hun kommer i tanker om det, også selvom det betyder, at hun skal tage to tabletter samtidigt. Herefter skal hun fortsætte med at tage de aktive tabletter til sædvanlig tid. Kvinden bør ikke at tage placebotabletterne men gå direkte til de aktive tabletter i det næste blisterkort.

Der kan ses bort fra glemte (grønne) placebotabletter. De skal dog kasseres for at undgå en utilsigtet forlængelse af intervallet mellem indtagelse af aktive tabletter.

*Gastrointestinale forstyrrelser*

I tilfælde af svære gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. opkastning eller diarré) kan absorptionen være ufuldstændig, og der bør tages yderligere svangerskabsforebyggende forholdsregler.

Hvis kvinden kaster op eller får diarré inden for 3-4 timer efter indtagelse af en tablet, bør hun tage en ny p-pille så hurtigt som muligt. Om muligt bør hun tage den nye tablet senest 24 timer efter hendes sædvanlige tidspunkt for tabletindtagelse. Hvis der går mere end 24 timer, gælder retningslinjerne for glemte tabletter, der er anført i pkt. 4.2 under ”Glemte tabletter”. Hvis kvinden ikke ønsker at ændre sin sædvanlige doseringsplan, er hun nødt til at tage den/de ekstra tabletter fra et andet blisterkort.

**Pædiatrisk population**

Slindas sikkerhed og virkning er klarlagt hos kvinder i den fertile alder. Sikkerheden og virkningen forventes at være den samme hos postpubertære unge under 18 år og brugere på 18 år og derover. Der er ingen indikation for brug af dette lægemiddel før menarken.

Administration

Oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Minipiller som Slinda bør ikke anvendes ved tilstedeværelse af en eller flere af nedenstående tilstande. Hvis en sådan tilstand indtræder for første gang, mens kvinden bruger Slinda, skal præparatet straks seponeres.

* Aktiv venøs tromboembolisk sygdom.
* Aktuel eller tidligere svær leversygdom, såfremt levertallene ikke er normaliseret.
* Alvorlig nyreinsufficiens eller akut nyresvigt.
* Påviste eller formodede kønshormonfølsomme maligne sygdomme.
* Udiagnosticeret vaginalblødning.
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hvis en eller flere af nedenstående tilstande/risikofaktorer er til stede, bør fordelene ved Slinda opvejes mod de potentielle risici hos den enkelt kvinde, og dette bør drøftes med kvinden, inden hun begynder at bruge Slinda. Hvis en af nedenstående tilstande forværres eller opstår for første gang, bør kvinden kontakte lægen. Lægen må herefter beslutte, om Slinda skal seponeres.

*Hyperkaliæmi*

Drospirenon er en aldosteronantagonist med kaliumbesparende egenskaber. I de fleste tilfælde forventes der ingen stigning i kaliumniveauet. Det anbefales imidlertid at kontrollere serumkaliumniveauet i den første behandlingscyklus hos kvinder med nyreinsufficiens og serumkalium i det øvre referenceområde før behandlingen og ved samtidig brug af kaliumbesparende lægemidler (s pkt. 4.5).

*Kredsløbsforstyrrelser*

I epidemiologiske studier er der set lav evidens for en forbindelse mellem rene gestagenpræparater og øget risiko for myokardieinfarkt eller cerebral tromboemboli. Risikoen for kardiovaskulære og cerebrale hændelser er snarere relateret til alder, hypertension og rygning. Hos kvinder med hypertension kan risikoen for apopleksi være let forøget ved brug af rene gestagenpræparater.

Nogle studier tyder på, at risikoen for venøs tromboemboli (dyb venetrombose, lungeemboli) kan være let, men ikke statistisk signifikant, forøget i forbindelse med brug af rene gestagenpræparater. Generelt anerkendte risikofaktorer for venøs tromboemboli (VTE) omfatter positiv patient- eller familieanamnese (VTE hos en søskende eller forældre i en relativt tidlig alder), alder, adipositas, længerevarende immobilisering, større operation eller større traume.

Behandlingen bør stoppes med det samme, hvis der er symptomer på en arteriel eller venøs trombotisk hændelse eller mistanke derom, og det bør overvejes at seponere Slinda i tilfælde af længerevarende immobilisering som følge af operation eller sygdom.

*Knoglemetabolisme*

Behandling med Slinda medfører fald i serumkoncentrationen af østradiol til et niveau, der svarer til den tidlige follikulære fase. Det er for nuværende uvist, om faldet i serumkoncentrationen af østradiol kan have klinisk relevant indvirkning på knoglemineraltætheden. Nedsat knoglemineraltæthed er særligt et problem i ungdommen og den tidlige voksenalder, som er en yderst vigtig periode for knoglevæksten. Det er uvist, om nedsat knoglemineraltæthed i denne population reducerer den maksimale knoglemasse og øger risikoen for fraktur senere i livet.

*Brystcancer*

En metaanalyse af 54 epidemiologiske studier har vist, at kvinder, der bruger p-piller, særligt præparater med østrogen-gestagen, har en let forøget relativ risiko (RR = 1,24) for at få diagnosticeret brystcancer. Risikoøgningen forsvinder gradvist i løbet af 10 år efter ophør med p-piller (p-piller af kombinationstypen). Eftersom brystcancer forekommer sjældent hos kvinder under 40 år, er stigningen i antallet af diagnosticerede brystcancertilfælde hos nuværende og tidligere brugere af p-piller af kombinationstypen lav i forhold til den samlede risiko for brystcancer. Der blev ikke fundet evidens for en årsagssammenhæng i disse studier. Det observerede mønster med forøget risiko kan skyldes tidligere diagnosticering af brystcancer hos brugere af p-piller, p-pillernes biologiske virkninger eller en kombination af begge. De tilfælde af brystcancer, der bliver diagnosticeret hos brugere af p-piller, har tendens til at være mindre klinisk fremskredne end de tilfælde af brystcancer, der bliver diagnosticeret hos kvinder, der aldrig har brugt p-piller.

Risikoen for at få diagnosticeret brystcancer ved brug af rene gestagenpræparater er muligvis af samme størrelsesorden som ved brug af p-piller af kombinationstypen. Evidensen for rene gestagenpræparater er dog baseret på meget mindre brugerpopulationer og er dermed mindre beviskraftig end evidensen for p-piller af kombinationstypen.

*Andre tumorer*

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om benigne levertumorer og i endnu sjældnere tilfælde maligne levertumorer hos brugere af hormonelle kontraceptiva af kombinationstypen. I enkeltstående tilfælde har disse tumorer medført livstruende intraabdominal blødning. Levertumor bør overvejes i differentialdiagnosticeringen, hvis der er stærke smerter i øvre abdomen, leverforstørrelse eller tegn på intraabdominal blødning.

*Ektopisk graviditet*

Traditionelle minipiller giver ikke lige så god beskyttelse mod ektopisk graviditet som p-piller af kombinationstypen. Dette er blevet forbundet med den hyppige forekomst af ovulationer ved brug af minipiller. Selvom Slinda forårsager konsekvent ovulationshæmning, bør der alligevel tages højde for ektopisk graviditet i differentialdiagnosticeringen, hvis kvinden får amenoré eller mavesmerter.

*Leverfunktion*

Slinda skal seponeres, hvis kvinden udvikler gulsot. Patienter med nedsat leverfunktion kan have dårlig metabolisme af steroidhormoner. Akutte eller kroniske leverfunktionsforstyrrelser kan nødvendiggøre seponering af Slinda, indtil levertallene er normaliseret, og en årsagssammenhæng med Slinda er blevet udelukket.

*Diabetes*

Selv om gestagener kan have indvirkning på den perifere insulinresistens og glucosetolerancen, er der ingen evidens for, at det er nødvendigt at ændre det terapeutiske regime hos diabetikere, der bruger minipiller såsom Slinda. Diabetespatienter bør dog følges nøje i de første måneder, hvor de bruger minipillerne. Der bør udvises særlig opmærksomhed hos diabetespatienter med vaskulær involvering.

*Andre tilstande*

Hvis der opstår vedvarende hypertension under brug af Slinda, eller hvis en signifikant stigning i blodtrykket ikke responderer tilstrækkeligt på antihypertensiv behandling, bør det overvejes at seponere Slinda.

Ligesom det er tilfældet med alle andre hormonelle kontraceptiva, kan der undertiden udvikles chloasma, især hos kvinder med chloasma gravidarum i anamnesen. Kvinder med tendens til chloasma bør undgå eksponering for sollys eller ultraviolet stråling, mens de tager Slinda.

Nedtrykthed og depression er velkendte bivirkninger ved hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.8). Depression kan være en alvorlig tilstand og udgør en risikofaktor for selvmordsadfærd og selvmord. Kvinder bør rådes til at søge læge, hvis de oplever humørændringer og depressive symptomer, som indtræder kort tid efter opstart af behandlingen.

Følgende tilstande er blevet rapporteret under såvel graviditet som anvendelse af steroidhormoner, men en sammenhæng med gestagener er ikke blevet fastslået: gulsot og/eller pruritus relateret til kolestase; dannelse af galdesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hæmolytisk uræmisk syndrom; Sydenhams chorea; herpes gestationis; otosklerose-relateret høretab; (arveligt) angioødem.

Hver hvid, aktiv tablet indeholder 17,50 mg lactose, og hver grøn placebotablet indeholder 52,7 mg lactose (som monohydrat). Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

*Lægeundersøgelse/konsultation*

Inden iværksættelse eller genoptagelse af Slinda skal der optages en komplet anamnese (inklusive familieanamnese), og graviditet skal udelukkes. Blodtrykket bør måles, og der bør foretages en objektiv undersøgelse med udgangspunkt i kontraindikationerne (se pkt. 4.3) og advarslerne (se pkt. 4.4). Kvinden bør også opfordres til at læse indlægssedlen omhyggeligt og følge anvisningerne deri. Undersøgelsernes hyppighed og art bør fastlægges på baggrund af etablerede kliniske retningslinjer og tilpasses den enkelte kvinde.

Kvinder bør oplyses om, at p-piller ikke beskytter mod hiv-infektion (aids) og andre seksuelt overførte sygdomme.

*Ændringer i menstruationsblødningsmønster*

Forstyrrelser i blødningsmønsteret kan forekomme i forbindelse med brug af hormonelle kontraceptiva, som hæmmer ovulationen, herunder Slinda (se pkt. 5.1).

Hvis der er meget hyppig og uregelmæssig blødning, bør det overvejes at anvende en anden præventionsmetode. Hvis symptomerne varer ved, bør organiske årsager udelukkes. Håndtering af amenoré under behandlingen afhænger af, hvorvidt tabletterne er taget i henhold til vejledningen, og kan omfatte en graviditetstest.

Behandlingen skal afbrydes, hvis graviditet indtræder.

*Nedsat virkning*

Virkningen af minipiller kan være nedsat i tilfælde af eksempelvis glemte aktive tabletter (se pkt. 4.2), gastrointestinale forstyrrelser (se pkt. 4.2) eller samtidig medicinering (se pkt. 4.5).

*Laboratorieprøver*

Brug af kontraceptive steroider kan have indvirkning på resultaterne af visse laboratorieprøver, herunder biokemiske parametre for lever-, thyroidea-, binyre- og nyrefunktion, serumniveauet af (transport)proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoprotein-fraktioner, parametre for kulhydratmetabolisme og parametre for koagulation og fibrinolyse.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Andre lægemidlers indvirkning på Slinda*

Interaktioner mellem Slinda og andre lægemidler, der inducerer mikrosomale enzymer, kan forekomme. Dette kan resultere i øget clearance af kønshormoner og føre til gennembrudsblødning og/eller kontraceptivt svigt.

Håndtering

Enzyminduktion kan allerede ses efter nogle få dages behandling. Maksimal enzyminduktion ses generelt inden for få uger. Enzyminduktionen kan vare ved i cirka 4 uger efter seponering af lægemidlet.

Korttidsbehandling

Kvinder i behandling med enzyminducerende lægemidler bør midlertidigt anvende en barrieremetode eller en anden præventionsmetode i tillæg til minipillerne. Barrieremetoden skal anvendes i hele perioden med samtidig behandling og i 28 dage efter seponering af det enzyminducerende lægemiddel.

Hvis kvinden stadig er i behandling med lægemidlet, når hun har taget de aktive tabletter i blisterkortet med minipiller, skal hun kassere placebotabletterne og starte på det næste blisterkort med det samme.

Langtidsbehandling

Kvinder, der er i langtidsbehandling med enzyminducerende aktive stoffer, bør anvende en anden pålidelig, ikke-hormonel præventionsmetode.

Der er rapporteret om følgende interaktioner i litteraturen (primært med kontraceptiva af kombinationstypen, men også med minipiller).

*Stoffer, der øger clearance af kontraceptive hormoner (nedsat svangerskabsforebyggende virkning som følge af enzyminduktion), f.eks.:*

Barbiturater, bosentan, carbamazepin, phenytoin, primidon, rifampicin og hiv-lægemidlerne ritonavir, nevirapin og efavirenz og muligvis også felbamat, griseofulvin, oxcarbazepin, topiramat og lægemidler, der indeholder perikon (Hypericum perforatum).

*Stoffer med forskellig virkning på clearance af kontraceptive hormoner:*

Ved samtidig administration af kønshormoner kan mange kombinationer af hiv-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir, nelfinavir) og non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (f.eks. nevirapin, efavirenz) og/eller kombinationer af lægemidler mod hepatitis C-virus (HCV) (f.eks. boceprevir, telaprevir) øge eller reducere plasmakoncentrationen af gestagener. Nettoeffekten af disse ændringer kan i nogle tilfælde være klinisk relevant.

Derfor skal produktresuméet for samtidigt indgivne hiv-/hcv-lægemidler gennemgås for at identificere potentielle interaktioner og eventuelt tilknyttede anbefalinger. I tvivlstilfælde skal kvinder, der får behandling med proteasehæmmere eller non-nukleosid revers transkriptasehæmmere, anvende yderligere barriereprævention.

*Stoffer, der nedsætter clearance af kontraceptive hormoner (enzymhæmmere):*

Den kliniske relevans af potentielle interaktioner med enzymhæmmere er ikke klarlagt.

Samtidig administration af stærke eller moderate CYP3A4-hæmmere, såsom antimykotika af azoltypen (f.eks. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, makrolider (f.eks. clarithromycin, erythromycin), diltiazem og grapefrugtjuice, kan øge plasmakoncentrationen af gestagenet.

I et studie med gentagen dosering til evaluering af daglig (10 dage) samtidig administration af den stærke CYP3A4-hæmmer ketoconazol og to drospirenon-holdige hormonpræparater (drospirenon 3 mg + østradiol 1,5 mg og drospirenon 3 mg + ethinylestradiol 0,02 mg) steg AUC (0-24t) af drospirenon henholdsvis 2,3 gange og 2,7 gange.

*Slindas indvirkning på andre lægemidler*

Hormonelle kontraceptiva kan påvirke metabolismen af visse andre aktive stoffer. Derfor kan plasma- og vævskoncentrationerne enten stige (f.eks. ciclosporin) eller falde (f.eks. lamotrigin).

Baseret på *in vitro-*studier og *in vivo-*interaktionsstudier hos kvindelige frivillige, der anvendte omeprazol, simvastatin eller midazolam som markørsubstrat, er det usandsynligt, at der vil være en klinisk relevant interaktion mellem drospirenon og den cytochrom P450-medierede metabolisme af andre aktive stoffer.

*Farmakodynamiske interaktioner*

Publicerede data viser ingen signifikant virkning på serumkalium efter samtidig brug af drospirenon og ACE-hæmmere eller NSAID’er hos patienter uden nyreinsufficiens. Samtidig brug af Slinda og aldosteron-antagonister eller kaliumbesparende diuretika er dog ikke undersøgt. I så tilfælde bør serumkalium kontrolleres i den første behandlingscyklus (se pkt. 4.4).

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Slinda skal ikke anvendes under graviditet.

Hvis kvinden bliver gravid under behandling med Slinda, skal yderligere indtagelse stoppes.

I epidemiologiske undersøgelser er der hverken set øget risiko for medfødte misdannelser hos børn født af kvinder, som anvendte drospirenon før graviditeten, eller nogen teratogen virkning ved utilsigtet anvendelse af drospirenon i graviditeten.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Vurderet ud fra disse dyredata kan uønskede virkninger som følge af det aktive stofs hormonelle virkning ikke udelukkes.

Amning

Drospirenon udskilles i modermælken i ubetydelige mængder. Den daglige dosis drospirenon hos spædbarnet udgør < 1 % af den maternelle dosis. Ved brug af terapeutiske doser af Slinda forventes der således ingen virkninger hos det ammede spædbarn. Baseret på de tilgængelige data kan Slinda anvendes under amning.

Fertilitet

Slinda er indiceret til forebyggelse af graviditet.

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af Slindas indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der er ikke set nogen virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner hos brugere af p-piller.

**4.8 Bivirkninger**

Ændringer i blødningsmønsteret var en bivirkning, der blev indberettet hyppigt i de kliniske studier (se pkt. 5.1).

De hyppigst indberettede bivirkninger i langvarige kliniske studier med mere end 9 behandlingscyklusser med drospirenon (2.700 kvinder) var akne (3,8 %), metroragi (2,9 %), hovedpine (2,7 %) og brystsmerter (2,2 %).

***Bivirkningstabel***

De bivirkninger, der er blevet indberettet i kliniske kort- og langtidsstudier med Slinda, er angivet i tabellen nedenfor.

Alle bivirkningerne er angivet efter systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse (MedDRA version 17.1)** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Vaginal infektion |  |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) |  | Livmoderfibromer |  |
| Blod og lymfesystem |  | Anæmi |  |
| Immunsystemet |  | Overfølsomhed |  |
| Metabolisme og ernæring |  | Appetitforstyrrelser  Hyperkaliæmi |  |
| Psykiske forstyrrelser | Libidoforstyrrelser  Humørforstyrrelser | Angstsymptomer  Depression  Nedtrykthed |  |
| Nervesystemet | Hovedpine | Svimmelhed |  |
| Øjne |  |  | Kontaktlinse-intolerans |
| Vaskulære sygdomme |  | Hedeture  Hypertension |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme  Mavesmerter | Opkastning  Diarré  Obstipation |  |
| Hud og subkutane væv | Akne | Alopeci  Hyperhidrose  Udslæt  Seboré  Pruritus  Dermatitis |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Polyuri |
| Det reproduktive system og mammae | Brystgener  Metroragi  Vaginalblødning  Dysmenoré  Uregelmæssig menstruation | Amenorré  Menstruationsforstyrrelser  Bækkensmerter  Ovariecyste  Vulvovaginal tørhed  Vaginalt udflåd | Cyster i brystet  Cervikal dysplasi  Galaktorré  Vulvovaginal pruritus |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Træthed  Perifere ødemer |  |
| Undersøgelser | Vægtøgning | Øgede transaminaser  Øget bilirubin i blodet  Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet  Øget gamma-glutamyltransferase  Øgede triglycerider i blodet | Vægttab |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret om alvorlige skadelige virkninger på grund af overdosering. Der kan forekomme symptomer i form af kvalme, opkastning og let vaginal blødning i tilfælde af overdosering. Der er ingen modgifte, og den videre behandling bør være symptomatisk.

Drospirenon er imidlertid en spironolacton-analog, som har antimineralkortikoide egenskaber. Serumkalium og -natrium og tegn på metabolisk acidose bør monitoreres i tilfælde af overdosering.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hormonelle kontraceptiva til systemisk anvendelse, gestagener. ATC-kode: G 03 AC 10.

Virkningsmekanisme

Slinda er en minipille, som indeholder gestagenet drospirenon, som er et spironolacton-derivat.

Ved terapeutisk dosering har drospirenon også antiandrogene og milde antimineralokortikoide egenskaber. Det har ingen østrogen, glukokortikoid og anti-glukokortikoid virkning. Dette giver drospirenon en farmakologisk profil, der ligner det naturlige hormon progesteron meget.

I kliniske studier blev der ved brug af hormonelle kontraceptiva a kombinationstypen, der indeholdt 3 mg drospirenon og 0,02 mg ethinylestradiol, set tegn på, at de milde antimineralkortikoide egenskaber resulterer i en mild antimineralkortikoid virkning

Farmakodynamisk virkning

Slindas svangerskabsforebyggende virkning skyldes primært ovulationshæmning. Drospirenon udviser stærk anti-gonadotrop virkning, der hæmmer follikelstimulationen og ovulationen som følge af suppression af det luteiniserende hormon (LH). Drospirenon har desuden virkning på cervix, idet slimen i livmoderhalsen bliver mere viskøs. Drospirenon udøver også progesteron virkning på endometriet, som bliver tyndere.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der er foretaget en evaluering af ovulationshæmningspotentialet med Slinda (daglig administration af 4 mg ikke-mikroniseret drospirenon i 24 dage), målt som ovarieaktiviteten [follikelvækst, serumkoncentrationer af endogent østradiol og progesteron (Hoogland-score)], sammenlignet med 0,075 mg desogestrel dagligt i 28 dage over to behandlingscyklusser i et randomiseret, ublindet fase II-studie, der blev udført hos 60 raske unge kvinder. I cyklus 1 blev der ikke set ovulation med nogen af behandlingerne. Derimod blev der set én ovulation i gruppen med Slinda og én i gruppen med 0,075 mg desogestrel i cyklus 2.

I et fase II-studie, der blev udført hos 130 kvinder, blev ovulationshæmningen opretholdt med Slinda til trods for fire planlagte forsinkede (24 timer) indtagelser på dag 3, 6, 11 og 22.

I to europæiske fase III-multicenterstudier, ét enkeltarmet studie og ét kontrolleret studie *vs.* desogestrel 0,075 mg, blev 1.596 kvinder behandlet i 9 til 13 på hinanden følgende cyklusser med Slinda, og 341 kvinder blev behandlet med desogestrel i 9 måneder. I den samlede analyse af disse to studier blev der beregnet følgende Pearl-indekser:

Pearl-indeks (alder 18-45 år), bruger- + metodesvigt: 0,73 (øvre 95 % konfidensinterval 1,43)

Pearl-indeks (alder 18-35 år), bruger- + metodesvigt: 0,93 (øvre 95 % konfidensinterval 1,84)

I et enkeltarmet, klinisk fase III-multicenterstudie, der blev udført på 39 amerikanske centre, bestod effektpopulationen af 953 kvinder ≤ 35 år med 5.547 evaluerbare cyklusser. I løbet af disse cyklusser blev der indrapporteret 17 (1,8 %) graviditeter (uden hensyntagen til urin- og serumgraviditetstest på studiecenteret) og et deraf følgende Pearl-indeks (95 % CI) på 4,0 (2,3-6,4).

*Blødningsmønster*

Blødningsmønsteret under brug af Slinda er blevet evalueret i et 9-måneders komparativt, dobbeltblindet studie over for desogestrel 0,075 mg anvendt kontinuerligt.

Forekomsten af bortfaldsblødning (defineret som en blødning, der indtræder i løbet af de 4 hormonfri dage med Slinda og varer i op til 8 dage i træk) var højest (forekom hos færre end 40 %) i den første cyklus og faldt med tiden. Efter 9 måneders brug blev der registreret bortfaldsblødning hos færre end 20 % af brugerne.

Det gennemsnitlige antal dage med blødning/pletblødning i Slinda-gruppen vs. desogestrel-gruppen i løbet af cyklus 2-4 var hhv. 13,1 ± 13,0 vs. 16,9 ± 16,9. Det gennemsnitlige antal dage med blødning/pletblødning i løbet af cyklus 7-9 var hhv. 9,7 ± 10,4 vs. 10,8 ± 13,3.

I samme studie var andelen af forsøgsdeltagere uden blødning/pletblødning (amenoré) i løbet af cyklus 2-4 20,1 % med Slinda og 13,5 % med desogestrel. Andelen af forsøgsdeltagere med amenoré steg i cyklus 7-9 til 26,7 % med Slinda og til 32,1 % i desogestrel-gruppen.

Antallet af forsøgsdeltagere med langvarig blødning (> 10 dage i træk) i Slinda-gruppen og desogestrel-gruppen var hhv. 18,1 % og 26,1 % i cyklus 2-4 og hhv. 9,1 % og 16,7 % i cyklus 7-9.

Andelen af forsøgsdeltagere, der udgik af studiet på grund af blødningsrelaterede hændelser, var 3,3 % i Slinda-gruppen og 6,6 % i desogestrel-gruppen.

Pædiatrisk population

Der er udført et fase III-studie i Europa for at evaluere tolerabiliteten, sikkerheden og acceptabiliteten af Slinda. 103 unge blev inkluderet i en hovedfase på 6 cyklusser og 7 yderligere cyklusser (forlængelsesfase), dvs. 13 cyklusser i alt. Slinda var veltolereret og accepteret af forsøgsdeltagerne.

Blødningsmønsteret med Slinda blev vurderet, og dataene var generelt i overensstemmelse med dataene fra fase 3-studier hos voksne. Slinda var forbundet med et fald i procentdelen af forsøgsdeltagere, der oplevede blødning eller pletblødning over tid.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Oralt administreret drospirenon absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt. Den maksimale serumkoncentration af Slinda på ca. 28 ng/ml opnås cirka 3-4 timer efter en enkelt administration. Samtidig fødeindtagelse har ingen indflydelse på absorptionsgraden af drospirenon.

Farmakokinetikken af Slinda efter enkelt og gentagen dosering er blevet undersøgt ved sammenligning med et markedsført præparat, der indeholder 3 mg mikroniseret drospirenon i kombination med ethinylestradiol. Efter gentagen dosering var den relative biotilgængelighed af Slinda 76,51 % for AUCt,ss. Akkumulationsratioen, udtrykt som Rac (AUC), var 1,9256, sammenlignet med 2,7684 for kombinationspræparatet. Disse fund tyder på, at den totale eksponering for drospirenon i en cyklus på 28 dage er lavere med Slinda end med kombinationspræparatet på markedet.

Fordeling

Drospirenon har en serumalbuminbinding på 95 % til 97 % og bindes ikke til kønshormonbindende globulin (SHBG) eller kortikosteroidbindende globulin (CBG). Det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen af drospirenon er cirka 4 l/kg.

Biotransformation

Drospirenon metaboliseres i omfattende grad efter oral administration. Der dannes to væsentlige metabolitter i plasma uden farmakologisk virkning: syreformen af drospirenon, som dannes ved åbning af lakton-ringen, og 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat. Begge metabolitter dannes uden involvering af P450-systemet. Drospirenon gennemgår også oxidativ metabolisme, der katalyseres af CYP3A4.

*In vitro* kan drospirenon medføre en svag til moderat hæmning af cytochrom P450-enzymerne CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4.

Elimination

Efter oral administration falder plasmakoncentrationen af drospirenon med en terminal halveringstid på 32 timer.

Den metaboliske clearancehastighed for drospirenon i serum er 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. Drospirenon udskilles kun i spormængder i uændret form. Drospirenons metabolitter udskilles med fæces og urin i forholdet ca. 1,2 til 1,4.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken af oral drospirenon er dosisproportional efter enkeltdoser på1-10 mg.

Steady state-forhold

Under en behandlingscyklus nås de maksimale steady state-koncentrationer af drospirenon i serum på ca. 40 ng/ml efter ca. 7 dages behandling. Plasmaniveauet af drospirenon akkumuleres med en faktor på ca. 2 som følge af forholdet mellem den terminale halveringstid og dosisintervallet.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført studier for at vurdere indvirkningen af nedsat nyrefunktion på Slindas farmakokinetik. Hos kvinder med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance CLcr, 50-80 ml/min) i behandling med p-piller af kombinationstypen var steady state-serumkoncentrationen af drospirenon dog sammenlignelig med koncentrationen hos kvinder med normal nyrefunktion. Serumkoncentrationen af drospirenon var i gennemsnit 37 % højere hos kvinder med moderat nedsat nyrefunktion (CLcr 30-50 ml/min) end hos kvinder med normal nyrefunktion. Behandling med drospirenon var også veltolereret af kvinder med let og moderat nedsat nyrefunktion. Drospirenonbehandlingen havde ingen klinisk signifikant indvirkning på serumkaliumkoncentrationen.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført studier for at vurdere indvirkningen af leversygdom på Slindas farmakokinetik. Patienter med nedsat leverfunktion kan dog have dårlig metabolisme af steroidhormoner.

I et enkeltdosisstudie hos kvinder, der tog p-piller af kombinationstypen, der indeholdt drospirenon, var den orale clearance (CL/F) nedsat med ca. 50 % hos frivillige forsøgsdeltagere med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med personer med normal leverfunktion. Det observerede fald i drospirenon-clearance hos frivillige forsøgsdeltagere med moderat nedsat leverfunktion medførte ingen åbenbar forskel i serumkaliumkoncentrationen. Selv ved diabetes og samtidig behandling med spironolacton (to faktorer, der kan prædisponere en patient for hyperkaliæmi) blev der ikke set nogen stigning i serumkaliumkoncentrationen, der lå over den øvre normalgrænse. Det kan konkluderes, at drospirenon er veltolereret hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B).

Etniske grupper

Der er ikke observeret nogen klinisk relevant forskel i farmakokinetikken af drospirenon mellem japanske og kaukasiske kvinder.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Hos laboratoriedyr var virkningerne af drospirenon begrænset til de virkninger, der er forbundet med den kendte farmakologiske virkning. I reproduktionstoksicitetsstudier blev der set embryotoksiske og føtotoksiske virkninger hos dyr, som anses for artsspecifikke. Ved eksponeringer, der overstiger eksponeringen hos brugere af drospirenon, blev der set virkninger på seksuel differentiering hos rottefostre, men ikke hos aber.

Miljørisikovurderingsstudier har vist, at drospirenon kan udgøre en risiko for vandmiljøet, eftersom virkningerne på reproduktionsevnen hos fisk var tydelige ved 0,087 ug/l (LOEC). (Se pkt. 6.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hvide, aktive, filmovertrukne tabletter:

*Tabletkerne:*

Mikrokrystallinsk cellulose

Lactose

Silica, kolloid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

*Tabletovertræk:*

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum (E553b)

Grønne, filmovertrukne placebotabletter:

*Tabletkerne:*

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Povidon

Silica, kolloid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

*Tabletovertræk:*

Hypromellose (E464)

Triacetin

Polysorbat 80 (E433)

Titandioxid (E171)

Indigotin (indigocarmin) (E132)

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 ºC.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort af gennemsigtig PVC-PVDC/aluminium eller PVC-PE-PVDC/aluminium, der indeholder 28 filmovertrukne tabletter (24 hvide, aktive, filmovertrukne tabletter og 4 grønne, filmovertrukne tabletter).

Pakningsstørrelser: kalenderpakninger, der indeholder 1×28, 3×28, 6×28 og 13×28 filmovertrukne tabletter.

Der er indlagt et pap-etui til blisterkortene i pakningen.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Exeltis Healthcare S.L.

Avenida Miralcampo 7

Polígono Industrial Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares, Guadalajara

Spanien

**Repræsentant**

Exeltis Sverige AB

Strandvägen 7A

114 56 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

61678

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

16. oktober 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. juli 2023