

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Slinda 4 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bijela aktivna filmom obložena tableta:
Svaka tableta sadrži 4 mg drospirenona.

Zelena placebo filmom obložena tableta:
Tableta ne sadrži djelatne tvari.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka bijela aktivna filmom obložena tableta sadrži 17,5 mg laktoze.
Svaka zelena placebo filmom obložena tableta sadrži 52,7 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Aktivna tableta je okrugla, bijela tableta s utisnutim slovima "E" i "D" na suprotnim stranama, promjera 5 mm.

Placebo tableta je okrugla, zelena tableta s utisnutim slovom "E" i brojem "4" na suprotnim stranama, promjera 5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kontracepcija.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako uzimati Slinda tablete

Uzima se jedna tableta na dan tijekom 28 uzastopnih dana; tijekom prva 24 dana se uzima jedna bijela aktivna tableta na dan, a tijekom sljedeća 4 dana jedna zelena neaktivna tableta na dan. Tablete se moraju uzimati svaki dan u približno isto vrijeme tako da vrijeme uzimanja između 2 tablete bude uvijek 24 sata. Tablete se trebaju uzimati redoslijedom označenim na blisteru. Priložene su naljepnice s oznakama 7 dana u tjednu. Žena bi trebala izabrati naljepnicu koja počinje s danom kada ona počinje s uzimanjem tableta i zalijepiti je na blister.

Prvu tabletu potrebno je uzeti prvoga dana menstrualnog krvarenja. Nakon toga tablete se uzimaju kontinuirano. Tablete iz svakog sljedećeg pakiranja počinju se uzimati dan nakon uzimanja posljednje tablete iz prethodnog pakiranja, bez prekida u uzimanju tableta.

Kako početi uzimati Slinda tablete

Bez prethodne primjene hormonskih kontraceptiva (u prethodnom mjesecu)

Uzimanje tableta treba započeti prvog dana ženinog prirodnog ciklusa (prvog dana menstrualnog krvarenja). U ovom slučaju nisu potrebne dodatne kontracepcijske metode.

Nakon pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće

Nakon pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće preporuča se započeti uzimanje Slinda tableta odmah nakon pobačaja. U tom slučaju nije potrebno koristiti dodatnu kontracepcijsku metodu.

Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće

Preporučuje se početi kontracepcijsko liječenje sa Slinda tabletama 21. - 28. dana nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće. Ako se kontracepcijsko liječenje sa Slinda tabletama započne kasnije ali prije povratka menstruacije, potrebno je isključiti trudnoću i koristiti dodatnu metodu kontracepcije tijekom prvog tjedna uzimanja Slinda tableta.

Za žene koje doje vidjeti dio 4.6.

Prelazak s kombiniranog hormonskog kontraceptiva (kombinirani oralni kontraceptiv - KOK, vaginalni prsten ili transdermalni flaster)

Najbolje bi bilo da žena započne uzimanje Slinda tableta prvog dana nakon posljednje aktivne tablete (posljednja tableta koja sadrži djelatne tvari) prethodnog KOK-a ili na dan uklanjanja vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera. U ovim slučajevima nije potrebno koristiti dodatne kontracepcijske metode.

Žena također može započeti uzimanje lijeka Slinda najkasnije dan nakon uobičajenog intervala bez tableta, bez prstena, bez flastera ili nakon uzimanja placebo tableta prethodnog kombiniranog hormonskog kontraceptiva. Tijekom prvih 7 dana uzimanja Slinda tableta preporučuje se korištenje dodatne mehaničke metode kontracepcije.

Prelazak s metode koja sadrži samo progestagen (tableta, injekcija ili implantat koji sadrže samo progestagen) ili intrauterinog sustava koji oslobađa progestagen (engl. intrauterine system, IUS)
Žena može bilo koji dan prijeći s tableta koje sadrže samo progestagen (engl. *progestogen-only pill*, POP) i započeti uzimati Slinda tablete dan nakon, unutar 24 sata od prestanka uzimanja tableta koje sadrže samo progestagen. Žena može prijeći s implantata ili IUS-a na dan njihova uklanjanja. Žena može prijeći s injekcija koje sadrže samo progestagen na Slinda tablete na dan sljedeće planirane injekcije. U svakom od ovih slučajeva nije potrebno koristiti dodatnu kontracepcijsku metodu.

Postupanje u slučaju propuštenih tableta

Tablete se trebaju uzimati svaka 24 sata. Ako žena kasni s uzimanjem bilo koje tablete manje od 24 sata, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Žena treba uzeti tabletu čim se sjeti te nastaviti uzimati ostale tablete u uobičajeno vrijeme.

Ako korisnica kasni s uzimanjem bilo koje bijele aktivne tablete više od 24 sata, kontracepcijska zaštita može biti smanjena te se za sljedećih 7 dana preporučuje korištenje dodatne barijerne kontracepcijske metode poput kondoma. Korisnica treba uzeti propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da će uzeti dvije tablete u isto vrijeme. Nakon toga treba nastaviti s uzimanjem tableta u uobičajeno vrijeme.

Ako su tablete propuštene u prvom tjednu nakon početka uzimanja Slinda tableta i korisnica je imala spolni odnos u prethodnom tjednu, treba uzeti u obzir mogućnost trudnoće.

Ako su tablete propuštene u trećem tjednu nakon početka uzimanja tableta, rizik od smanjene pouzdanosti je neminovan zbog predstojećeg četverodnevno razdoblja bez hormona. Međutim, još je moguće spriječiti smanjenje kontracepcijske zaštite prilagođavanjem rasporeda uzimanja tableta. Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ako to znači da mora uzeti dvije tablete u isto vrijeme. Nakon toga nastavlja uzimati aktivne tablete u uobičajeno vrijeme. Korisnici se

savjetuje da ne uzima placebo tablete, nego treba odmah nastaviti koristiti aktivne tablete iz sljedećeg blister pakiranja.

Propuštene (zelene) placebo tablete mogu se zanemariti. Međutim, treba ih baciti kako bi se izbjeglo nehotično produljenje razdoblja između uzimanja aktivnih tableta.

Savjet u slučaju probavnih smetnji

U slučaju teških gastrointestinalnih poremećaja (npr. povraćanje ili proljev), apsorpcija možda neće biti potpuna te je potrebno primijeniti dodatne mjere kontracepcije.

Ako povraćanje nastupi unutar 3 – 4 sata nakon uzimanja tablete, treba uzeti novu tabletu (zamjensku) što je prije moguće. Novu tabletu, ako je moguće, treba uzeti unutar 24 sata od uobičajenog vremena uzimanja tableta. Ako prođe više od 24 sata, treba primijeniti savjet za propuštene tablete naveden u dijelu 4.2 „Postupanje u slučaju propuštenih tableta“. Ako žena ne želi promijeniti svoj uobičajen raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatnu tabletu/tablete iz drugog blister pakiranja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Slinda tableta utvrđeni su kod žena reproduktivne dobi. Očekuje se da je sigurnost i djelotvornost lijeka ista nakon puberteta kod adolescentica mlađih od 18 godina i kod korisnica starijih od 18 godina. Uzimanje ovog lijeka prije menarhe nije indicirano.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Kontraceptivi koje sadrže samo progestagen kao Slinda ne smiju se primjenjivati u niže navedenim stanjima. Ako se bilo koje od navedenih stanja pojavi prvi put tijekom primjene Slinde, primjena lijeka mora se odmah prekinuti.

- Prisutnost venske tromboembolije.
- Postojeća teška jetrena bolest ili teška jetrena bolest u anamnezi, sve dok se vrijednosti testova jetrene funkcije ne vrate na normalne vrijednosti.
- Teška insuficijencija bubrega ili akutno bubrežno zatajenje.
- Poznati ili suspekt maligniteti ovisni o utjecaju spolnih hormona.
- Nedijagnosticirano vaginalno krvarenje.
- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika, potrebno je procijeniti koristi uzimanja lijeka Slinda u odnosu na moguće rizike za svaku ženu te razgovarati sa ženom prije početka uzimanja lijeka Slinda. U slučaju pogoršanja, egzacerbacije ili prve pojave nekog od navedenih stanja, žena se treba obratiti svom liječniku. Liječnik treba odlučiti je li potrebno prekinuti primjenu lijeka Slinda.

Hiperkalemija

Drospirenon je antagonist aldosterona koji štedi kalij. U većini slučajeva ne očekuje se porast koncentracije kalija. Međutim, preporučuje se kontrolirati serumske koncentracije kalija tijekom prvog ciklusa primjene u žena s bubrežnom insuficijencijom čija je razina kalija u serumu prije primjene bila u gornjem dijelu referentnog raspona, osobito tijekom istodobne primjene lijekova koji štede kalij (vidjeti dio 4.5).

Poremećaji cirkulacije

Epidemiološke studije pružaju malo dokaza o povezanosti primjene lijekova koji sadrže samo progestagen i povećanog rizika od infarkta miokarda ili cerebralne tromboembolije. Rizik kardiovaskularnih i cerebralnih incidenata povezan je s povećanom dobi, hipertenzijom i pušenjem. U

žena s hipertenzijom rizik od moždanog udara može biti blago povećan tijekom primjene lijekova koji sadrže samo progestagen.

Iako ne statistički značajan, neke studije upućuju na blago povećan rizik venske tromboembolije (duboka venska tromboza, plućna embolija) povezan s primjenom lijekova koji sadrže samo progestagen. Općeprihvaćeni rizici za razvoj venske tromboembolije uključuju prethodnu pozitivnu anamnezu ili pozitivnu obiteljsku anamnezu (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, u relativno ranoj dobi), dob, pretilost, dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat ili velika trauma.

U slučaju simptoma arterijske ili venske tromboembolije ili sumnje na iste, potrebno je odmah prekinuti terapiju. Također, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Slinda u slučaju dugotrajne imobilizacije zbog kirurškog zahvata ili bolesti.

Metabolizam kosti

Primjena lijeka Slinda dovodi do smanjenja razine estradiola u serumu na razinu koja odgovara ranoj folikularnoj fazi. Nije poznato može li smanjenje razine estradiola u serumu imati klinički značajan učinak na mineralnu gustoću kostiju. Gubitak mineralne gustoće kostiju posebno je zabrinjavajuć tijekom adolescencije i rane odrasle dobi kada je ključno razdoblje za postizanje vršne koštane mase. Nije poznato hoće li smanjenje mineralne gustoće kostiju u ovoj populaciji utjecati na smanjenje vršne koštane mase i povećanje rizika od prijeloma kasnije u životu.

Tumor dojke

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je da postoji blago povećan relativni rizik ($RR = 1,24$) od nastanka raka dojke u žena koje koriste oralne kontraceptive, uglavnom estrogen-progestagen lijekove. Povećan rizik postepeno nestaje tijekom razdoblja od 10 godina nakon prekida korištenja kombiniranih oralnih kontraceptiva. Budući da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, dodatni broj dijagnoza raka dojke u žena koje trenutno koriste ili su nedavno koristile kombiniranu oralnu kontracepciju je malen u odnosu na ukupni rizik od raka dojke. Ta ispitivanja ne pružaju dokaz uzročne povezanosti. Opaženo povećanje rizika može biti posljedica ranije dijagnoze raka dojke u korisnica oralnih kontraceptiva, bioloških učinaka oralne kontracepcije ili kombinaciji oboje. Rak dojke u žena koje su u nekom razdoblju života koristile oralnu kontracepciju češće se dijagnosticirao u klinički ranijoj fazi nego u žena koje nikad nisu koristile oralnu kontracepciju.

Rizik od dijagnosticiranja raka dojke u korisnica koje koriste lijekove koji sadrže samo progestagen vjerojatno je sličan riziku povezanim s korištenjem kombiniranih oralnih kontraceptiva. Međutim, za lijekove koji sadrže samo progestagen, dokazi se temelje na znatno manjoj populaciji korisnica te su stoga manje uvjerljivi od onih za kombinirane oralne kontraceptive.

Drugi tumori

U rijetkim su slučajevima u korisnica kombiniranih oralnih kontraceptiva zabilježeni dobroćudni tumori jetre, a još rjeđe zloćudni tumori jetre. U izoliranim su slučajevima ti tumori uzrokovali po život opasna intraabdominalna krvarenja. Tumor jetre treba uzeti u obzir prilikom diferencijalne dijagnoze kod pojave jake boli u gornjem dijelu abdomena, uvećanja jetre ili znakova intraabdominalnog krvarenja u žena koje uzimaju kombinirane oralne kontraceptive.

Izvanmaternična trudnoća

Zaštita od izvanmaternične trudnoće primjenom tradicionalnih lijekova koje sadrže samo progestagen nije učinkovita kao zaštita kombiniranim oralnim kontraceptivima, što je povezano s češćom ovulacijom tijekom primjene progestagenskih tableta. Unatoč činjenici da Slinda dosljedno inhibira ovulaciju, potrebno je prilikom diferencijalne dijagnoze uzeti u obzir i mogućnost izvanmaternične trudnoće ukoliko je kod žene prisutna amenoreja ili bol u abdomenu.

Funkcija jetre

Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Slinda ukoliko se razvije žutica. U žena s poremećenom funkcijom jetre steroidni hormoni se mogu nedovoljno metabolizirati. Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu zahtijevati prekid uzimanja lijeka Slinda dok se parametri funkcije jetre ne vrate na normalne vrijednosti i povezanost lijeka Slinda ne isključuje.

Dijabetes

Iako progestageni mogu imati utjecaj na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza o potrebi za promjenom terapijskog režima u žena s dijabetesom koje koriste POP kao što je Slinda. Međutim, žene s dijabetesom treba pažljivo pratiti, posebno u prvim mjesecima uzimanja lijeka Slinda. Posebna pažnja potrebna je ženama s dijabetesom i vaskularnim problemima.

Ostala stanja

Ako se tijekom primjene lijeka Slinda razvije hipertenzija, ili ako značajan porast krvnog tlaka ne reagira odgovarajuće na liječenje antihipertenzivima, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Slinda.

Kao i kod primjene drugih hormonskih kontraceptiva, može se ponekad javiti kloanza, osobito u žena s anamnezom kloanze u trudnoći. Žene sklone kloanzi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju Slindu.

Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

Zabilježeno je da se sljedeća stanja javljaju tijekom trudnoće i uporabe spolnih hormona, premda njihova povezanost s uporabom progestagena nije do kraja razjašnjena: žutica i/ili svrbež povezan s kolestazom; žučni kamenci; porfirija; sistemski lupus eritematosus; hemolitičko-uremički sindrom; Sydenhamova koreja; gestacijski herpes; gubitak sluha povezan s otosklerozom; (nasljedni) angioedem.

Jedna bijela aktivna tableta sadrži 17,50 mg laktoze, a jedna zelena placebo tableta sadrži 52,7 mg laktoze (u obliku hidrata). Žene s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjele uzimati ovaj lijek.

Medicinski pregled/savjetovanje

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja lijeka Slinda, mora se uzeti cjelokupna povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoća. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda trebaju se temeljiti na utvrđenim smjernicama i biti prilagođeni pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS-a) i drugih spolno prenosivih bolesti.

Promjene u obrascu menstrualnog krvarenja

Tijekom primjene hormonskih kontraceptiva koji inhibiraju ovulaciju, uključujući Slinda tablete, može doći do poremećaja u obrascu menstrualnog krvarenja (vidjeti dio 5.1).

Ukoliko je krvarenje vrlo često i neredovito, potrebno je razmotriti primjenu druge kontracepcijske metode. Ako simptomi perzistiraju, potrebno je isključiti organske uzroke. Postupanje u slučaju amenoreje tijekom liječenja ovisi o tome je li lijek primjenjivan u skladu s uputama te može uključiti i test na trudnoću.

Uzimanje lijeka treba prekinuti u slučaju trudnoće.

Smanjena djelotvornost

Djelotvornost POP-a može biti smanjena u slučaju npr. propuštenih tableta (vidjeti dio 4.2), gastrointestinalnih poremećaja (vidjeti dio 4.2) ili istodobnog uzimanja drugih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Laboratorijske pretrage

Primjena kontracepcijskih steroida može utjecati na nalaze nekih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežnih žlijezda i bubrega, plazmatske vrijednosti proteina (nosača), npr. globulina koji vezuje kortikosteroide i udjela lipida/lipoproteina, parametre metabolizma ugljikohidrata te parametre koagulacije i fibrinolize.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj drugih lijekova na lijek Slinda

Do interakcija može doći između lijeka Slinda i drugih lijekova koji induciraju mikrosomalne enzime, što može imati za posljedicu pojačan klirens spolnih hormona te dovesti do probojnog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcije.

Zbrinjavanje

Indukcija enzima može se uočiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima općenito se može vidjeti unutar nekoliko tjedana. Nakon prestanka liječenja indukcija enzima može trajati još otprilike 4 tjedna.

Kratkotrajno liječenje

Žene liječene lijekovima koji induciraju enzime privremeno trebaju dodatno koristiti mehaničku ili neku drugu metodu kontracepcije uz POP. Mehaničku metodu kontracepcije mora se koristiti tijekom cijelog razdoblja istodobnog uzimanja lijeka te tijekom 28 dana nakon prekida uzimanja.

Ako terapija lijekom traje i nakon što se potroše sve aktivne tablete iz pakiranja POP-a, placebo tablete se moraju baciti i odmah započeti s uzimanjem sljedećeg pakiranja POP-a.

Dugotrajno liječenje

U žena na dugotrajnom liječenju lijekovima koji induciraju jetrene enzime, preporučuje se druga, pouzdana nehormonska metoda kontracepcije.

U literaturi su opisane sljedeće interakcije (uglavnom s kombiniranim kontraceptivima, ali ponekad i s tabletama koje sadrže samo progestagen).

Tvari koje pojačavaju klirens kontracepcijskih hormona (smanjena djelotvornost kontracepcije indukcijom enzima), npr.:

barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin te lijekovi protiv HIV-a (ritonavir, nevirapin i efavirenz) te moguće i felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramat te lijekovi koji sadrže biljni pripravak gospine trave (*Hypericum perforatum*).

Tvari s promjenjivim učinkom na klirens kontracepcijskih hormona:

Kada se primjenjuju istodobno sa spolnim hormonima mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze (npr. ritonavir, nelfinavir) i ne-nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (npr. nevirapin, efavirenz), uključujući i kombinacije s inhibitorima HCV-a (npr. bokeprevir, telaprevir) mogu povećati ili smanjiti plazmatske koncentracije progestagena. Krajnji učinak ovih promjena može u nekim slučajevima biti klinički relevantan.

Zbog toga je potrebno pročitati informacije o istodobno primjenjivanim lijekovima za HIV/HCV kako bi se identificirale moguće interakcije te odgovarajuće preporuke. U slučaju bilo kakve sumnje žena na terapiji inhibitorima proteaze ili ne-nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze treba koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

Tvari koje smanjuju klirens kontracepcijskih hormona (inhibitori enzima)

Klinički značaj mogućih interakcija s inhibitorima enzima nije poznat.

Istodobna primjena jakih inhibitora CYP3A4 kao što su azolni antimikotici (npr. flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol), verapamil, makrolidi (npr. klaritromicin, eritromicin), diltiazem, sok od grejpa mogu povećati plazmatske koncentracije progestagena.

U ispitivanju višestrukih doza, kojim je procjenjivana svakodnevna (10 dana) istodobna primjena jakog inhibitora CYP3A4 ketokonazola s dva hormonska lijeka koji sadrže drospirenon (drospirenon 3 mg + estradiol 1,5 mg i drospirenon 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg), AUC (0–24 h) za drospirenon povećan je 2,3 puta, odnosno 2,7 puta.

Utjecaj lijeka Slinda na druge lijekove

Hormonski kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam određenih drugih djelatnih tvari. U skladu s time, može doći do povećanja (npr. ciklosporin) ili smanjenja (npr. lamotrigin) njihovih koncentracija u plazmi i tkivima.

Na temelju *in vivo* ispitivanja interakcija u žena koje su se dobrovoljno uključile u ispitivanja i koristile omeprazol, simvastatin ili midazolam kao supstrat biljeg, nije vjerojatno da će nastupiti klinički značajna interakcija između drospirenona i metabolizma drugih djelatnih tvari posredovanog citokromom P450.

Farmakodinamičke interakcije

Literaturni podaci nisu pokazali značajan učinak na koncentraciju kalija u serumu prilikom istodobnog uzimanja drospirenona i ACE inhibitora ili nesteroidnih protuupalnih lijekova kod bolesnica koje nemaju bubrežnu insuficijenciju. Istodobna uporaba lijeka Slinda s antagonistima aldosterona ili diureticima koji štede kalij nije se ispitivala. U tim slučajevima mora se odrediti koncentracija kalija u serumu tijekom prvog ciklusa liječenja (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Slinda se ne smije koristiti tijekom trudnoće.

Ako tijekom primjene lijeka Slinda dođe do trudnoće, primjena lijeka mora se odmah prekinuti. Epidemiološka ispitivanja nisu otkrila ni povećan rizik od prirodnih anomalija u djece rođene od žena koje su uzimale drospirenon prije trudnoće, niti teratogene učinke kada se drospirenon nehotično uzimao tijekom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Na temelju podataka prikupljenih u tim ispitivanjima, ne mogu se isključiti neželjeni učinci izazvani hormonskim djelovanjem djelatne tvari.

Dojenje

Zanemariva količina drospirenona se izlučuje u majčino mlijeko. Dnevna doza drospirenona koju unosi dojenče iznosi manje od 1 % majčine doze. Stoga se pri terapijskim dozama lijeka Slinda ne očekuju učinci na novorođenčad/dojenčad. Na temelju dostupnih podataka, Slinda se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Slinda je indicirana za sprječavanje trudnoće.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka Slinda na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

U korisnica koje su koristile oralne hormonske kontraceptive nisu opaženi učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Promjene u obrascu krvarenja je nuspojava koja se često prijavljivala u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1).

Najčešće prijavljene nuspojave u dugotrajnim kliničkim ispitivanjima koja su trajala više od 9 ciklusa liječenja drospirenonom (2700 žena) bile su akne (3,8 %), nepravilno i često krvarenje (metroragija) (2,9 %), glavobolja (2,7 %) i bol u dojka (2,2 %).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u kratkoročnim i dugoročnim kliničkim ispitivanjima lijeka Slinda prikazane su niže u tablici.

Sve nuspojave navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Organski sustav (MedDRA verzija 17.1)	Često	Manje često	Rijetko
Infekcije i infestacije		vaginalna infekcija	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine		lejomiom maternice	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija	
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost	
Poremećaji metabolizma i prehrane		poremećaji prehrane, hiperkalijemija	
Psihijatrijski poremećaji	poremećaj libida, poremećaji raspoloženja	simptomi anksioznosti, depresija, depresivno raspoloženje	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica	
Poremećaji oka			intolerancija kontaktnih leća
Krvožilni poremećaji		valunzi, hipertenzija	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, bol u abdomenu	povraćanje, proljevi, konstipacija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	akne	alopecija, hiperhidroza, osip, seboroični dermatitis, pruritus, dermatitis	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			poliurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	osjetljivost dojki, metroragija, vaginalno krvarenje, dismenoreja,	amenoreja, menstrualni poremećaji, bol u zdjelici, cista jajnika,	cista dojke, cervikalna displazija, iscjedak iz dojki, vulvovaginalni pruritus

	neredovita menstruacija	vulvovaginalna suhoća, vaginalni iscjedak	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, periferalni edem	
Pretrage	povećanje tjelesne težine	povećanje transaminaza, povećanje bilirubina u krvi, povećanje kreatin fosfokinaze u krvi, povećanje gama-glutamiltransferaze, povećanje triglicerida u krvi	smanjenje tjelesne težine

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije bilo izvješća o ozbiljnim štetnim učincima predoziranja. Simptomi koji se mogu javiti u slučaju predoziranja su mučnina, povraćanje i blago vaginalno krvarenje. Ne postoji antidot pa daljnje liječenje treba biti simptomatsko.

Međutim, drospirenon je analog spironolaktona s antimineralokortikoidnim svojstvima. U slučajevima predoziranja potrebno je pratiti koncentraciju kalija i natrija u serumu te znakove metaboličke acidoze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: hormonski kontraceptivi za sistemsku primjenu, progestageni
ATK oznaka: G03AC10

Mehanizam djelovanja

Slinda je lijek koji sadrži samo progestagen drospirenon, dobiven iz spironolaktona.

U terapijskim dozama ima i antiandrogena i blaga antimineralokortikoidna svojstva. Nema estrogeno, glukokortikoidno ni antiglukokortikoidno djelovanje. Iz tih razloga, farmakološki profil drospirenona jako nalikuje onome prirodnog hormona progesterona.

Klinička ispitivanja upućuju da kod kombiniranih hormonskih kontraceptiva koji sadrže 3 mg drospirenona i 0,02 mg etinilestradiola, blaga antimineralokortikoidna svojstva dovode do blagog antimineralokortikoidnog učinka.

Farmakodinamički učinci

Kontracepcijski učinak lijeka Slinda postiže se prvenstveno inhibicijom ovulacije. Drospirenon pokazuje snažnu anti-gonadotropnu aktivnost, inhibirajući stimulaciju folikula i ovulaciju supresijom

luteinizirajućeg hormona (LH). Osim toga, drospirenon djeluje na cerviks povećavajući viskoznost cervikalne sluzi. Drospirenon također ima gestagene učinke na endometrij, koji postaje tanji.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Potencijal inhibicije ovulacije lijeka Slinda (drospirenon 4 mg, nemikronizirani, primijenjen dnevno kroz 24 dana) procijenjen je na temelju aktivnosti jajnika [rast folikula, koncentracija endogenog estradiola i progesterona u serumu (Hooglandov skor)] u usporedbi s 0,075 mg dezogestrela primijenjenog dnevno kroz 28 dana tijekom dva terapijska ciklusa. Ispitivanje je provedeno kao randomizirano, otvoreno ispitivanje faze II na 60 zdravih mladih žena. U prvom ciklusu nije zabilježena ovulacija ni u jednoj skupini, dok je u drugom ciklusu zabilježena po jedna ovulacija u skupini koja je primala lijek Slinda i u skupini koja je primala 0,075 mg dezogestrela.

U kliničkom ispitivanju faze II, provedenoj na 130 žena, lijek Slinda je održao inhibiciju ovulacije unatoč četiri unaprijed planirana kašnjenja u uzimanju doze od po 24 sata, i to na dan 3., 6., 11. i 22.

U dva multicentrična ispitivanja faze III provedena u Europi, jedno ispitivanje s jednom ispitivanom skupinom i jedno kontrolirano ispitivanje u usporedbi s dezogestrelom 0,075 mg, 1596 žena uzimalo je lijek Slinda kroz 9 do 13 uzastopnih ciklusa, a 341 žena uzimala je dezogestrel kroz 9 mjeseci. U objedinjenoj analizi ova dva ispitivanja izračunati Pearl indeksi su sljedeći:

Pearl indeks (dob 18–45 godina), neuspjeh korisnice + neuspjeh metode: 0,73 (gornja granica intervala pouzdanosti 95%: 1,43)

Pearl indeks (dob 18–35 godina), neuspjeh korisnice + neuspjeh metode: 0,93 (gornja granica intervala pouzdanosti 95%: 1,84)

U multicentričnom ispitivanju s jednom ispitivanom skupinom faze III provedenoj na 39 lokacija u SAD-u, populaciju za procjenu učinkovitosti činile su 953 žene u dobi ≤ 35 godina s ukupno 5547 evaluiranih ciklusa. Tijekom tih ciklusa zabilježeno je 17 trudnoća (1,8 %) (bez obzira je li trudnoća potvrđena putem testa preko urina ili iz seruma na mjestu provođenja ispitivanja). Temeljem dobivenih podataka izračunat je Pearl indeks (95% interval pouzdanosti) od 4,0 (2,3 – 6,4).

Obrazac krvarenja

Obrazac krvarenja tijekom primjene lijeka Slinda procjenjivan je u 9-mjesečnom usporednom, dvostruko slijepom ispitivanju u odnosu na dezogestrel 0,075 mg, a lijekovi su primjenjivani kontinuirano.

Pojava prijelomnog krvarenja (definira se kao krvarenje koje počinje tijekom 4 dana bez hormona kod primjene lijeka Slinda i traje do najviše 8 uzastopnih dana), bilo je najčešće, zabilježeno kod manje od 40 % korisnica, tijekom prvih ciklusa i opadalo je s vremenom. Nakon 9 mjeseci primjene, prijelomno krvarenje zabilježeno je kod manje od 20 % korisnica.

Prosječan broj dana krvarenja i/ili pojave krvavih mrlja (engl. *spotting*) u skupini koja je primala Slindu tijekom 2–4 ciklusa bio je $13,1 \pm 13,0$ u odnosu na $16,9 \pm 16,9$ kod skupine koja je primala dezogestrel. Tijekom 7–9 ciklusa prosječan broj dana krvarenja i/ili pojave krvavih mrlja bio je $9,7 \pm 10,4$ naspram $10,8 \pm 13,3$.

U istom ispitivanju, udio ispitanica bez ikakvog krvarenja ili pojave krvavih mrlja (amenoreja) tijekom 2–4 ciklusa bio je 20,1 % za Slindu i 13,5 % za dezogestrel. Udio ispitanica s amenorejom porastao je tijekom 7–9 ciklusa na 26,7 % za Slindu i na 32,1 % u skupini koja je uzimala dezogestrel.

Broj ispitanica s produljenim krvarenjem (više od 10 uzastopnih dana) tijekom 2–4 ciklusa u skupini koja je primala Slindu bio je 18,1 % u odnosu na 26,1 % u skupini ispitanica koje su primale dezogestrel, te 9,1 % u odnosu na 16,7 % tijekom 7–9 ciklusa.

Udio ispitanica koje nisu završile ispitivanje zbog pojave štetnih događaja povezanih s krvarenjem bio je 3,3 % u skupini koja je primala Slindu u odnosu na 6,6 % u skupini koja je primala dezogestrel.

Pedijatrijska populacija

U Europi je provedeno kliničko ispitivanje faze III kako bi se procijenila podnošljivost, sigurnost i prihvatljivost lijeka Slinda. U ispitivanje su bile uključene 103 adolescentice u osnovnom dijelu koji je trajao 6 ciklusa te u dodatnih 7 ciklusa (produžena faza), što ukupno čini 13 ciklusa. Lijek Slinda pokazao je dobru podnošljivost i prihvaćen je od strane ispitanica.

Provedena je procjena obrasca krvarenja s lijekom Slinda i podaci su uglavnom bili u skladu s onima iz ispitivanja faze III u odraslih. Lijek Slinda bio je povezan sa smanjenjem postotka ispitanica koje su tijekom vremena imale krvarenje ili točkasto krvarenje.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Oralno primijenjen drospirenon se brzo i gotovo potpuno apsorbira. Maksimalne koncentracije djelatne tvari lijeka Slinda u serumu od otprilike 28 ng/ml postižu se otprilike 3-4 sata nakon jednokratnog uzimanja tablete. Istodobno uzimanje hrane ne utječe na stupanj apsorpcije drospirenona.

Farmakokinetika lijeka Slinda nakon jedne i ponovljenih doza ispitivana je u odnosu na odobreni lijek koji sadrži 3 mg mikroniziranog drospirenona u kombinaciji s etinilestradiolom. Nakon uzimanja više doza, relativna bioraspoloživost lijeka Slinda iznosila je 76,51 % za $AUC_{t,ss}$. Omjer akumulacije, izražen kao $Rac(AUC)$ je iznosio 1,9256, dok je za usporedni lijek iznosio 2,7684. Ovi podaci upućuju na to da je ukupna izloženost drospirenonu niža kod lijeka Slinda nego kod usporednog lijeka kod ciklusa od 28 dana.

Distribucija

95 % do 97 % drospirenona se veže na serumski albumin, a ne veže se na globulin koji veže spolne hormone (SHBG) niti globulin koji veže kortikosteroide (CBG). Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije drospirenona iznosi 4 l/kg.

Biotransformacija

Drospirenon se nakon oralne primjene opsežno metabolizira. Dva glavna farmakološki neaktivna metabolita u plazmi su drospirenon u obliku kiseline koji nastaju otvaranjem laktonskog prstena te 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat, pri čemu oba metabolita nastaju bez sudjelovanja P450 sustava. Drospirenon podliježe i oksidacijskom metabolizmu u kojem CYP3A4 djeluje kao katalizator. Drospirenon *in vitro* može slabo do umjereno inhibirati enzime citokroma P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacija

Nakon oralne primjene, serumske vrijednosti drospirenona smanjuju se uz terminalno poluvrijeme eliminacije od 32 sata.

Stopa metaboličkog klirensa drospirenona u serumu iznosi $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon se u neizmijenjenom obliku izlučuje samo u tragovima. Metaboliti drospirenona izlučuju se stolicom i mokraćom uz omjer izlučivanja od oko 1,2 do 1,4.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika oralnog drospirenona proporcionalna je dozi nakon jednokratnih doza u rasponu od 1-10 mg

Stanje dinamičke ravnoteže

Tijekom ciklusa liječenja, maksimalne koncentracije drospirenona u serumu u stanju dinamičke ravnoteže od oko 40 ng/ml postižu se nakon otprilike 7 dana liječenja. Razina drospirenona u plazmi nakuplja se uz faktor od oko 2, kao posljedica omjera terminalnog poluvijeka i intervala doziranja.

Posebne populacije

Učinak oštećenja funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja učinka oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku lijeka Slinda. Međutim, serumske razine drospirenona u stanju dinamičke ravnoteže u žena s blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina, CrCl 50 - 80 ml/min), a koje su liječene kombiniranim oralnim kontraceptivom koji sadrži drospirenon bile su usporedive s onima u žena s normalnom funkcijom bubrega. Razine drospirenona u serumu bile su prosječno 37 % veće u žena s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 30 - 50 ml/min) u usporedbi s onima u žena s normalnom funkcijom bubrega. Liječenje drospirenonom dobro su podnosile i žene s blagim i žene s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Pri liječenju drospirenonom nisu uočeni nikakvi klinički značajni učinci na koncentraciju kalija u serumu.

Učinak oštećenja funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se procijenio učinak bolesti jetre na farmakokinetiku lijeka Slinda. Međutim, steroidni hormoni mogu se slabije metabolizirati kod žena s oštećenom funkcijom jetre.

U ispitivanju jednokratnih doza kod žena koje su uzimale kombinirane oralne kontraceptive koji sadrže drospirenon, oralni klirens (Cl/F) bio je smanjen približno 50 % u dobrovoljki s umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s onim u žena s normalnom funkcijom jetre. Uočen pad klirensa drospirenona u dobrovoljki s umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije se očitovao kao bilo kakva vidljiva razlika koncentracije kalija u serumu. Čak i uz dijabetes i istodobnu primjenu spironolaktone (dva predispozicijska čimbenika za hiperkalijemiju) nije uočen porast koncentracije kalija u serumu iznad gornje granice normalnog raspona. Može se zaključiti da bolesnice s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) dobro podnose drospirenon.

Etničke skupine

Nisu uočene klinički relevantne razlike u farmakokinetici drospirenona između žena japanskog porijekla i bjelkinja.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Učinci drospirenona u laboratorijskih životinja bili su ograničeni na one povezane s njegovim poznatim farmakološkim djelovanjem. To se osobito odnosi na ispitivanja reproduktivne toksičnosti koja su pokazala embriotoksične i fetotoksične učinke u životinja koji se smatraju specifičnima za vrstu. Pri izloženostima većima od izloženosti korisnica drospirenona, učinci na spolnu diferencijaciju uočeni su u fetusa štakora, ali ne i majmuna.

Ispitivanja procjene rizika za okoliš (ERA) pokazala su da drospirenon ima potencijal za predstavljanje rizika za vodeni okoliš s obzirom da su reproduktivni učinci kod riba opaženi pri koncentraciji od 0,087 µg/L (LOEC) (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Bijela aktivna filmom obložena tableta:

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
laktoza
silicijev dioksid, koloidni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete:

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol

talk (E553b)

Zelena placebo filmom obložena tableta:

Jezgra tablete:

laktoza hidrat

kukuruzni škrob

povidon

silicij, koloidni (E551)

magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica tablete:

hipromeloza (E464)

triacetin

polisorbat 80 (E433)

titanijev dioksid (E171)

boja *Indigo carmine aluminium lake* (E132)

željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Proziran PVC-PVDC/aluminijski blister koji sadrži 28 filmom obloženih tableta (24 bijele aktivne filmom obložene tablete i 4 zelene placebo filmom obložene tablete).

Veličine pakiranja: kalendarska pakiranja koja sadrže 1x28, 3x28, 6x28 i 13x28 filmom obloženih tableta.

Uz kartonsku kutiju priložen je i kartonski omot za blister.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Exeltis Germany GmbH

Adalperostraße 84

85737 Ismaning

Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-485954723

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. srpnja 2025.

Datum posljednje obnove odobrenja: / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-