

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Slinda 4 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Witte werkzame filmomhulde tabletten:
Elke tablet bevat 4 mg drospirenon.

Groene placebo filmomhulde tabletten:
De tablet bevat geen werkzame stoffen.

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Elke witte werkzame filmomhulde tablet bevat 17,5 mg lactose.
Elke groene placebo filmomhulde tablet bevat 55,5 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

De werkzame tablet is een ronde, witte tablet gemarkeerd met de letter “E” aan de ene kant en de letter “D” aan de andere kant. De diameter is 5 mm.

De placebotablet is een ronde, groene tablet gemarkeerd met de letter “E” aan de ene kant en het cijfer “4” aan de andere kant. De diameter is 5 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hoe wordt Slinda gebruikt?

Er wordt 28 dagen na elkaar elke dag 1 tablet ingenomen, de eerste 24 dagen een witte werkzame tablet en de 4 daaropvolgende dagen een groene placebotablet.

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde uur worden ingenomen, zodat het interval tussen 2 innames altijd 24 uur is. Tabletten worden genomen in de volgorde die op de blisterverpakking wordt aangegeven. Er worden stickers met de 7 dagen van de week ter beschikking gesteld. De gebruikster kiest de sticker die begint met de dag waarop zij de tabletten begint in te nemen. De gebruikster kleeft deze sticker op de blister.

De eerste tablet moet op de eerste dag van de menstruatie worden ingenomen. Daarna is het innemen van de tabletten continu. Een volgende verpakking wordt onmiddellijk na het beëindigen van de vorige verpakking gestart, zonder onderbreking van de dagelijkse tabletinname.

Hoe beginnen met Slinda

Geen voorgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum (tijdens de voorbije maand)

De eerste tablet dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus van de vrouw te worden ingenomen (dit is op de eerste dag van haar menstruatie). Als de vrouw dit doet, zijn geen aanvullende anticonceptieve maatregelen nodig.

Na een abortus in het eerste trimester

Na een abortus in het eerste trimester is het aanbevolen om Slinda onmiddellijk na het uitvoeren van de abortus te starten. In dit geval is het gebruik van een aanvullende anticonceptiemethode niet nodig.

Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Anticonceptie met Slinda wordt aanbevolen te starten op dag 21 tot 28 na een bevalling of abortus in het tweede trimester. Als de anticonceptie met Slinda later wordt gestart, maar voordat de menstruaties zijn teruggekeerd, moet zwangerschap worden uitgesloten en moet een aanvullende anticonceptiemethode worden gebruikt gedurende de eerste week.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (combinatie oraal anticonceptivum (COAC), ring voor vaginaal gebruik of pleister voor transdermaal gebruik)

De vrouw moet Slinda starten bij voorkeur de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet die de werkzame stoffen bevat) van haar vorige COAC, of op de dag van verwijdering van de vaginale ring of transdermale pleister. In deze gevallen is het gebruik van een aanvullende anticonceptiemethode niet nodig.

De vrouw mag Slinda ook beginnen uiterlijk op de dag na het gebruikelijke tabletvrije, ringvrije, pleistervrije of placebo-tabletinterval van haar vorig combinatie hormonaal anticonceptivum, maar tijdens de eerste 7 dagen van de tabletinname wordt een extra barrièremethode aanbevolen.

Overschakelen van een methode met progestagenen alleen (pil (minipil), injectie, implantaat met enkel een progestageen) of van een intra-uterien systeem (IUS) met afgifte van een progestageen

De vrouw mag overschakelen van een andere pil met alleen progesteron (minipil) naar Slinda op eender welke dag. De dag na het stoppen van de vorige minipil kan met Slinda worden begonnen (binnen de 24 uur na het stoppen van de vorige minipil). De vrouw kan van een implantaat of na de verwijdering van het IUS overschakelen op dezelfde dag dat het implantaat of IUS wordt verwijderd. De vrouw kan overschakelen van een injecteerbaar anticonceptiemiddel en moet Slinda dan starten op de dag dat de volgende injectie zou plaatsvinden. In al deze gevallen is het gebruik van een aanvullende anticonceptiemethode niet nodig.

Beleid bij gemiste tabletten

De tabletten moeten elke 24 uur worden ingenomen. Als de vrouw minder dan 24 uur te laat is met het innemen van één enkele tablet, is de anticonceptieve bescherming niet verminderd. De vrouw moet de gemiste tablet innemen zodra ze eraan denkt en ze moet de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip innemen.

Als de vrouw meer dan 24 uur te laat is met het innemen van één witte werkzame tablet, kan de anticonceptieve bescherming verminderd zijn en moet het gebruik van een barrièremethode zoals een condoom de komende 7 dagen worden overwogen. De vrouw moet de laatste gemiste tablet innemen zodra ze het zich herinnert, ook als dat betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Ze blijft dan de tabletten verder innemen op haar gebruikelijke tijdstip.

Als tabletten werden gemist in de eerste week na het starten van Slinda en geslachtsgemeenschap plaatsvond in de week voordat de tabletten werden gemist, moet de mogelijkheid van een zwangerschap worden overwogen.

Als tabletten werden gemist in de derde week na de start van de tabletinname, is er een risico van verminderde betrouwbaarheid vanwege het nakende 4-daagse hormoonvrij interval. Door het tabletinname-schema aan te passen, kan verminderde anticonceptieve werking echter nog steeds worden voorkomen. De gebruikster moet de laatste gemiste tablet innemen zodra ze eraan denkt, zelfs als dit betekent dat ze twee tabletten tegelijkertijd moet innemen. Ze blijft dan de werkzame tabletten innemen op het gebruikelijke tijdstip. De gebruikster wordt geadviseerd om de placebotabletten niet in te nemen en direct door te gaan naar de werkzame tabletten uit de volgende blister.

Gemiste (groene) placebotabletten kunnen worden genegeerd. Ze moeten echter worden weggegooid om te

voorkomen dat het interval tussen de inname van actieve tabletten onbedoeld wordt verlengd.

Advies in geval van maagdarmproblemen

In geval van ernstige maagdarmproblemen (bv. braken of diarree) is het mogelijk dat de absorptie niet volledig is en moeten aanvullende anticonceptieve maatregelen worden genomen. In geval van braken of diarree binnen 3-4 uur na inname van een tablet, moet zo snel mogelijk een nieuwe (vervang)tablet worden ingenomen. De nieuwe tablet moet zo mogelijk worden ingenomen binnen 24 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname van de tablet. Als er meer dan 24 uur verlopen is, geldt het advies voor gemiste tabletten in rubriek 4.2 “Beleid bij gemiste tabletten”. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wenst te veranderen, moet ze de nodige extra tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Slinda werd vastgesteld bij vruchtbare vrouwen. De veiligheid en werkzaamheid worden verondersteld dezelfde te zijn bij post puberale adolescenten van minder dan 18 jaar en bij gebruiksters van 18 jaar en ouder. Gebruik van dit product voor de menarche is geen indicatie.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Anticonceptiva met enkel progestageen zoals Slinda mogen niet worden gebruikt in aanwezigheid van één van de hieronder vermelde aandoeningen. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van Slinda, moet de inname van het geneesmiddel onmiddellijk worden stopgezet.

- Actieve veneuze trombo-embolische aandoening.
- Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet normaal zijn geworden.
- Ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen.
- Bekende of vermoedelijke maligniteiten die gevoelig zijn voor geslachtssteroiden.
- Vaginale bloeding waarvan de diagnose niet gesteld is.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moeten de voordelen van het gebruik van Slinda op individuele basis afgewogen worden tegen de mogelijke risico's. Dit moet met elke vrouw individueel besproken worden voordat zij beslist Slinda te gebruiken. In het geval van verergering, uitbreiding of eerste optreden van één van deze aandoeningen moet de vrouw contact opnemen met haar arts. De arts dient vervolgens te beslissen of het gebruik van Slinda moet worden gestaakt.

Hyperkaliëmie

Drospirenon is een aldosteronantagonist met kaliumsparende eigenschappen. In de meeste gevallen is geen toename van de kaliumspiegel te verwachten. Het wordt echter aanbevolen om de serumkaliumspiegel te controleren tijdens de eerste behandelingscyclus bij vrouwen met nierinsufficiëntie en met serumkalium in het bovenste referentiebereik voor de behandeling en tijdens gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Bloedsomloopstoornissen

Uit epidemiologische studies is er weinig bewijs voor een verband tussen preparaten met alleen progestageen en een verhoogd risico op een hartinfarct of cerebrale trombo-embolie. Integendeel, het risico op cardiovasculaire en cerebrale gebeurtenissen is gerelateerd aan toenemende leeftijd, hypertensie en roken. Bij vrouwen met hypertensie kan het risico op een beroerte enigszins licht verhoogd zijn door preparaten met alleen progestageen.

Hoewel niet statistisch significant, wijzen sommige studies erop dat er een licht verhoogd risico bestaat op veneuze trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie) geassocieerd met het gebruik van preparaten met alleen progestageen. Algemeen erkende risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) omvatten een positieve persoonlijke of familiegeschiedenis (VTE bij een broer, zus of ouder op een relatief jonge leeftijd), leeftijd, obesitas, langdurige immobilisatie, zware chirurgie of ernstig trauma.

De behandeling moet onmiddellijk worden gestopt als er symptomen zijn van een arteriële of veneuze trombotische gebeurtenis of het vermoeden daarvan en het onderbreken van de behandeling met Slinda moet worden overwogen in geval van langdurige immobilisatie als gevolg van een chirurgische interventie of ziekte.

Botmetabolisme

Behandeling met Slinda leidt tot verlaagde serumspiegels van estradiol, tot een niveau dat overeenkomt met de vroege folliculaire fase. Het is momenteel onbekend of de verlaging van de serumspiegel van estradiol een klinisch relevant effect kan hebben op de minerale botdichtheid. Vermindering van minerale botdichtheid is van bijzonder belang tijdens de adolescentie en vroege volwassenheid, een kritieke periode van botaangroei. Het is onbekend of de vermindering van de minerale botdichtheid in deze populatie de piekbotmassa zal verminderen en het risico op fracturen op latere leeftijd zal vergroten.

Borstkanker

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies rapporteerde dat het relatieve risico op het stellen van een diagnose van borstkanker licht verhoogd is (RR = 1,24) bij vrouwen die orale anticonceptiva innemen, de meeste van die vrouwen nemen preparaten met zowel estrogeen als progestageen. Het verhoogde risico verdwijnt geleidelijk over een periode van 10 jaar na stopzetting van het gebruik van gecombineerde orale anticonceptiva. Doordat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is het verhoogde aantal diagnoses van borstkanker bij vrouwen die momenteel gecombineerde orale anticonceptiva gebruiken of recentelijk hebben gebruikt, klein in verhouding tot het totale risico op borstkanker. Deze studies bieden geen bewijs voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen patroon van een verhoogd risico kan te wijten zijn aan een eerdere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van orale anticonceptiva, de biologische effecten van orale anticonceptiva of een combinatie van beide. De borstkankers die worden gediagnosticeerd bij gebruiksters van orale anticonceptiva zijn meestal klinisch minder gevorderd dan kankers die worden gediagnosticeerd bij vrouwen die nog nooit orale anticonceptiva hebben gebruikt.

Het risico dat borstkanker wordt gediagnosticeerd bij gebruikers van preparaten die alleen progestageen bevatten, is mogelijk even groot als het risico met gecombineerde orale anticonceptiva. Voor preparaten met alleen progestageen is het bewijs echter gebaseerd op een veel kleinere populatie van gebruiksters en is het dus minder overtuigend dan dat voor gecombineerde orale anticonceptiva.

Andere tumoren

In zeldzame gevallen zijn goedaardige levertumoren en nog zeldzamer kwaadaardige levertumoren gemeld bij gebruiksters van gecombineerde hormonale anticonceptiva. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. Een levertumor moet worden overwogen bij de differentiaaldiagnose wanneer ernstige pijn in de bovenbuik, leververgroting of tekenen van intra-abdominale bloeding optreden.

Buitenbaarmoederlijke zwangerschap

De traditionele minipil (pil met alleen progestageen) beschermt minder goed tegen buitenbaarmoederlijke zwangerschappen dan gecombineerde orale anticonceptiva, hetgeen wordt toegeschreven aan het veelvuldig optreden van ovulaties bij het gebruik van minipillen. Hoewel Slinda consistent de ovulatie remt, dient een buitenbaarmoederlijke zwangerschap in de differentiaaldiagnose te worden meegenomen als de vrouw last krijgt van amenorroe of buikpijn.

Leverfunctie

Stop de inname van Slinda als geelzucht optreedt. Steroïdhormonen kunnen slecht worden gemetaboliseerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen de onderbreking van het gebruik van Slinda vereisen tot de markers van de leverfunctie weer normaal zijn en het oorzakelijk verband tussen de inname van Slinda en de leverfunctiestoornis wordt uitgesloten.

Diabetes

Hoewel progestagenen een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die preparaten met enkel progestageen zoals Slinda gebruiken. Echter, vrouwen met diabetes moeten met name in de eerste maanden tijdens het gebruik onder zorgvuldige controle blijven. Speciale aandacht moet worden besteed aan diabetespatiënten met vasculaire verwikkelingen.

Andere aandoeningen

Wanneer een aanhoudende hypertensie tijdens het gebruik van Slinda tot ontwikkeling komt of wanneer relevante bloeddrukstijgingen niet op een adequate manier op een bloeddrukverlagende behandeling reageren, moet het onderbreken van Slinda overwogen worden.

Zoals bij andere hormonale anticonceptiva kan chloasma occasioneel optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze Slinda gebruiken.

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

De volgende aandoeningen zijn zowel tijdens de zwangerschap als tijdens het gebruik van geslachtssteroïden gerapporteerd, maar er is geen eenduidig bewijs dat er een verband bestaat met het gebruik van progestagenen: aan cholestase gerelateerde geelzucht en/of pruritus; vorming van galstenen; porfyrie; gegeneraliseerde lupus erythematodes; het hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies; (erfelijk) angioedeem.

Elke witte werkzame tablet bevat 17,50 mg lactose en elke groene placebotablet bevat 55,5 mg lactosemonohydraat.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Medisch onderzoek/controle

Voordat met Slinda wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen. Zwangerschap moet uitgesloten worden. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Men moet de vrouw erop wijzen dat orale hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Veranderingen in het menstruatiepatroon

Verstoring van het menstruatiepatroon kan optreden tijdens het gebruik van hormonale anticonceptiva die de ovulatie remmen, waaronder Slinda (zie rubriek 5.1).

Als de bloeding zeer frequent en onregelmatig is, moet een andere anticonceptiemethode worden overwogen. Als de symptomen aanhouden, moet een organische oorzaak worden uitgesloten. Beleid bij amenorroe tijdens de behandeling hangt af van het feit of de tabletten al dan niet zijn ingenomen in overeenstemming met de instructies en kan een zwangerschapstest omvatten.

De behandeling moet worden gestopt als er een zwangerschap optreedt.

Verminderde werkzaamheid

De werkzaamheid van preparaten met alleen progestageen kan verminderd zijn als er bv. tabletten zijn gemist (zie rubriek 4.2), bij gastro-intestinale stoornissen (zie rubriek 4.2) of bij concomitante medicatie (zie rubriek 4.5).

Laboratoriumtesten

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan invloed hebben op de resultaten van bepaalde laboratoriumbepalingen, o.a. biochemische parameters van de lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, serumwaarden van (drager)eiwitten, b.v. corticosteroïdbindend globuline en lipiden/lipoproteïne fracties, parameters van koolhydraatmetabolisme, en parameters van bloedstolling en fibrinolyse.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie*Invloed van andere geneesmiddelen op Slinda*

Interacties kunnen voorkomen tussen Slinda en andere geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren. Dit kan leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen en kan leiden tot doorbraakbloedingen en/of falen van de anticonceptie.

Beleid

Enzyminductie kan al worden waargenomen na een paar dagen behandeling. Maximale enzyminductie wordt over het algemeen binnen enkele weken waargenomen. Nadat de medicamenteuze behandeling is gestopt, kan de enzyminductie aanhouden en dit kan ongeveer 4 weken duren.

Kortetermijnbehandeling

Vrouwen die worden behandeld met enzyminducerende geneesmiddelen, moeten tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode gebruiken naast de pil met alleen progestageen. De barrièremethode moet worden gebruikt gedurende de gehele tijd van de gelijktijdige medicamenteuze behandeling en gedurende 28 dagen na de stopzetting ervan.

Als de medicamenteuze behandeling voorbij het einde van de actieve tabletten in de blisterverpakking van de pil met alleen progestageen loopt, moeten de placebotabletten worden weggegooid en moet de volgende blisterverpakking van de pil met alleen progestageen meteen worden gestart.

Langetermijnbehandeling

Bij vrouwen die langdurig worden behandeld met enzyminducerende werkzame stoffen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen.

De volgende interacties zijn gerapporteerd in de literatuur (voornamelijk met gecombineerde anticonceptiva maar soms ook met pillen met alleen progestageen).

Stoffen die de klaring van anticonceptieve hormonen doen toenemen (afgenomen anticonceptieve werkzaamheid door enzyminductie), bijvoorbeeld

Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en HIV medicatie (ritonavir, nevirapine en efavirenz) en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van anticonceptieve hormonen

Wanneer gelijktijdig gegeven met geslachtshormonen, kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir, nelfinavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (bijvoorbeeld nevirapine, efavirenz) en/of combinaties met geneesmiddelen tegen het hepatitis-C-virus (HCV) (bijvoorbeeld boceprevir, telaprevir), de plasmaconcentraties van progestagenen verhogen of verlagen. Het netto-effect van deze veranderingen kan in enkele gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom moet de productinformatie van de voorgeschreven gelijktijdige HIV/HCV medicatie worden geraadpleegd om mogelijke interacties en gerelateerde adviezen te identificeren. Bij twijfel moet een aanvullende barrière-anticonceptiemethode worden gebruikt door vrouwen die een behandeling krijgen met een proteaseremmer of niet-nucleoside reverse transcriptaseremmer.

Stoffen die de klaring van anticonceptieve hormonen doen afnemen (enzymremmers)

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend.

Gelijktijdige toediening van sterke of matige CYP3A4-remmers zoals azol antimycotica (bijvoorbeeld fluconazol, itraconazol, ketoconazol en voriconazol), verapamil, macroliden (bijvoorbeeld clarithromycine, erythromycine), diltiazem en pompelmoessap kan de serumconcentraties van progestagenen verhogen. Er werd een onderzoek uitgevoerd met meervoudige doses ter evaluatie van de dagelijkse (10 dagen) gelijktijdige toediening van de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol met 2 drospirenon-bevattende hormoonpreparaten (combinaties van drospirenon 3 mg / + estradiol 1,5 mg en drospirenon 3 mg + ethinylestradiol 0,02 mg). Bij gelijktijdige toediening van deze preparaten met de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol gedurende 10 dagen werd de AUC (0-24 uur) van drospirenon respectievelijk 2,3-voudig verhoogd en 2,7-voudig verhoogd.

Effect van Slinda op andere geneesmiddelen

Hormonale anticonceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties ofwel toenemen (bijvoorbeeld cyclosporine) of afnemen (bijvoorbeeld lamotrigine).

Op basis van in vitro-studies en in vivo-interactiestudies bij vrouwelijke vrijwilligsters die omeprazol, simvastatine en midazolam als markersubstraat gebruiken, is een klinisch relevante interactie van drospirenon met het cytochroom P450-gemedieerd metabolisme van andere werkzame stoffen onwaarschijnlijk.

Farmacodynamische interacties

Uit gepubliceerde gegevens bleek geen significant effect op serumkalium na gelijktijdig gebruik van drospirenon en ACE-remmers of NSAID's bij patiënten zonder nierinsufficiëntie. Het gelijktijdig gebruik van Slinda met aldosteronantagonisten of kaliumsparende diuretica is niet onderzocht. In dit geval moet serumkalium worden getest tijdens de eerste behandelingscyclus (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Slinda is niet geïndiceerd tijdens de zwangerschap. Wanneer zwangerschap optreedt tijdens de inname van Slinda, dan dient men onmiddellijk te stoppen met de inname. Epidemiologische studies hebben evenwel noch een toegenomen risico voor aangeboren afwijkingen aangetoond bij kinderen wier moeders vóór de zwangerschap drospirenon hadden gebruikt, noch een teratogeen effect wanneer drospirenon tijdens de zwangerschap onbedoeld werd gebruikt.

Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Op basis van deze gegevens bij dieren kunnen bijwerkingen als gevolg van de hormonale werking van de werkzame stof niet worden uitgesloten.

Borstvoeding

Verwaarloosbare hoeveelheden drospirenon worden uitgescheiden in de moedermelk. De dagelijkse dosis drospirenon bij de baby is <1% van de dosis bij de moeder. Daarom worden bij therapeutische doses van Slinda geen effecten op de pasgeborenen/baby's die borstvoeding krijgen verwacht. Op basis van de beschikbare gegevens kan Slinda worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Slinda is geïndiceerd voor het voorkomen van zwangerschap.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen met Slinda.

Er zijn geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen bij gebruikers van orale hormonale anticonceptiva.

4.8 Bijwerkingen

Een bijwerking die frequent werd gemeld in de klinische onderzoeken was verandering in het bloedingspatroon (zie rubriek 5.1).

De meest gemelde bijwerkingen in lange termijn klinische studies met meer dan 9 behandelingscycli met drospirenon (2.700 vrouwen) waren: acne (3,8%), metrorragie (2,9%), hoofdpijn (2,7%) en pijn in de borsten (2,2%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen met Slinda die zijn gemeld in klinische studies op korte en lange termijn zijn weergegeven in de onderstaande tabel.

Alle bijwerkingen zijn opgelijst per systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$).

Systeem/orgaanklasse	vaak	soms	zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Vaginale infectie	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		Uterien leiomyoom	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie	
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Eetluststoornissen Hyperkaliëmie	
Psychische stoornissen	Verstoring van het libido Stemmingsschommelingen	Angstsymptomen Depressie Depressieve stemming	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	
Oogaandoeningen			Intolerantie voor contactlenzen
Bloedvataandoeningen		Opvliegers Hypertensie	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Buikpijn	Braken Diarree Constipatie	

Stelsel/orgaanklasse	vaak	soms	zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Alopecie Hyperhidrosis Rash Seborrhea Netelroos Dermatitis	
Nier- en urinewegaandoeningen			Polyurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ongemak in de borsten Metrorragie Vaginale bloeding Dysmenorroe Onregelmatige menstruatie	Amenorroe Menstruatiestoornissen Bekkenpijn Eierstokcyste Vulvovaginale droogheid Vaginale afscheiding	Borstcyste Cervicale dysplasie Galactorrohee Vulvovaginale jeuk
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid Perifeer oedeem	
Onderzoeken	Toename in lichaamsgewicht	Transaminase verhoogd Bloedbilirubine verhoogd Bloedcreatininefosfokinase verhoogd Gammaglutamyltransferase verhoogd Bloedtriglyceriden verhoogd	Afname in lichaamsgewicht

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen geweest van ernstige schadelijke effecten van overdosering. Symptomen die in dit geval mogelijk kunnen optreden zijn misselijkheid, braken en een lichte vaginale bloeding. Er bestaan geen antidota en verdere behandeling dient symptomatisch te zijn.

Drospirenon is echter wel een spironolacton-analoog met antimineralecorticoïde eigenschappen. In geval van overdosering moeten het serumkalium en -natrium en aanwijzingen van metabole acidose opgevolgd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hormonale anticonceptiva voor systemisch gebruik, progestagenen
ATC-code: G03AC10

Werkingsmechanisme

Slinda is een pil met alleen progestageen. Het progestageen is drospirenon, afgeleid van spironolacton.

In een therapeutische dosering bezit drospirenon ook antiandrogene en milde antimineralecorticoïde eigenschappen. Het heeft geen oestrogene, glucocorticoïde en antiglucocorticoïde activiteit. Dit geeft drospirenon een farmacologisch profiel dat sterk lijkt op het natuurlijke hormoon progesteron.

Klinisch onderzoek met gecombineerde hormonale anticonceptiva die 3 mg drospirenon en 0,02 mg ethinylestradiol bevatten, heeft aangetoond dat de milde antimineralecorticoïde eigenschappen resulteren in een mild antimineralecorticoïd effect.

Farmacodynamische effecten

Het anticonceptieve effect van Slinda wordt voornamelijk bereikt door remming van de ovulatie. Drospirenon vertoont een sterke anti-gonadotrope activiteit die folliculaire stimulatie en ovulatie remt door onderdrukking van het luteïniserend hormoon (LH). Bovendien heeft drospirenon een effect op de baarmoederhals waardoor de viscositeit van het baarmoederhalslijm toeneemt. Drospirenon heeft ook progestationele effecten op het endometrium, dat dunner wordt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het potentieel van Slinda (drospirenon 4 mg niet-gemicroniseerd dagelijks toegediend gedurende 24 dagen) om de ovulatie te remmen zoals weergegeven door de ovariële activiteit [folliculaire groei, endogeen estradiol en progesteron serumconcentraties (Hoogland-score)] in vergelijking met het potentieel van 0,075 mg desogestrel dagelijks toegediend gedurende 28 dagen gedurende twee behandelingscycli werd beoordeeld in een gerandomiseerde, open-label fase II-studie uitgevoerd bij 60 gezonde jonge vrouwen. In cyclus 1 werd bij beide behandelingen geen ovulatie waargenomen. Terwijl één ovulatie werd waargenomen voor Slinda en één ovulatie werd waargenomen voor de 0,075 mg desogestrelgroep in cyclus 2.

In een fase II-onderzoek bij 130 vrouwen behield Slinda de remming van de ovulatie ondanks vier vaste geplande vertraagde innames van 24 uur per dag op dag 3, 6, 11 en 22.

In twee multicenter, Fase III, Europese klinische studies, één onderzoek met één arm en één gecontroleerde studie versus 0,075 mg desogestrel, zijn 1.596 vrouwen behandeld gedurende 9 tot 13 opeenvolgende cycli met Slinda en 341 die werden behandeld met desogestrel gedurende 9 maanden. In de gepoolde analyse van deze twee studies werden de volgende Pearl-indexen berekend:

Pearl Index (18-45 jaar), falen van de gebruikster + methode: 0,73 (bovengrens, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,43)

Pearl Index (18-35 jaar), falen van de gebruikster + methode: 0,93 (bovengrens, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,84)

In een multicenter, fase III, klinische studie met één arm uitgevoerd op 39 locaties in de VS, bestond de werkzaamheidspopulatie uit 953 vrouwelijke proefpersonen van ≤ 35 jaar met 5.547 evalueerbare cycli. Tijdens deze cycli werden 17 (1,8%) zwangerschappen gemeld (ongeacht bevestiging door urine- en serumzwangerschapstests op de onderzoekslocatie) leidend tot een Pearl Index (95% CI) van 4,0 (2,3; 6,4).

Menstruatiepatroon

Het bloedingspatroon tijdens het gebruik van Slinda werd beoordeeld in een 9 maanden durende vergelijkende, dubbelblinde studie versus 0,075 mg desogestrel, ononderbroken inname.

Het optreden van een onttrekkingsbloeding (gedefinieerd als een bloeding die begint tijdens de 4 hormoonvrije dagen van Slinda en die tot 8 opeenvolgende dagen aanhoudt), was het hoogst (kwam voor bij minder dan 40% van de gebruiksters) tijdens de eerste cycli en nam af met de tijd. Na 9 maanden gebruik werd een onttrekkingsbloeding waargenomen bij minder dan 20% van de gebruiksters.

Het gemiddelde aantal dagen van bloeden/spotting in de groep met Slinda versus de desogestrelgroep tijdens de cycli 2-4 was respectievelijk $13,1 \pm 13,0$ versus $16,9 \pm 16,9$. Het gemiddelde aantal dagen van bloeden/spotting tijdens cycli 7-9 was respectievelijk $9,7 \pm 10,4$ versus $10,8 \pm 13,3$.

In dezelfde studie was het aandeel proefpersonen zonder bloeden/spotting (amenorrhoe) tijdens cycli 2-4 20,1% voor de Slindagroep en 13,5% voor de desogestrelgroep. Het aandeel personen met amenorrhoe nam in cycli 7-9 toe tot 26,7% voor de Slindagroep en tot 32,1% in de desogestrelgroep.

Het aantal personen met verlengde bloeding (> 10 opeenvolgende dagen) voor de Slindagroep versus de desogestrelgroep was respectievelijk 18,1% en 26,1% tijdens cycli 2-4 en 9,1% en 16,7%, respectievelijk tijdens cycli 7-9.

Het aantal personen dat zich uit de studie terugtrok vanwege bloedingsgerelateerde bijwerkingen was 3,3% in de Slindagroep en 6,6% in de desogestrelgroep.

Pediatrische patiënten

Een fase III studie werd uitgevoerd in Europa om de verdraagbaarheid, veiligheid en aanvaardbaarheid van Slinda te evalueren. 103 adolescenten werden ingesloten in een 6-cycli basisstudie en 7 extra cycli studie (uitbreidingsfase) voor een totaal van 13 cycli, Slinda werd goed verdragen en aanvaard door de proefpersonen.

Het bloedingspatroon met Slinda werd beoordeeld en de gegevens waren over het algemeen consistent met die uit de fase 3-studies bij volwassenen. In de Slindagroep werden minder personen gezien die na verloop van tijd bloedingen of spotting zagen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen*Absorptie*

Oraal toegediend drospirenon wordt snel en nagenoeg volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties van het actief bestanddeel in Slinda van ongeveer 28 ng/ml worden ongeveer 3 - 4 uur na een enkelvoudige inname bereikt. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de absorptie van drospirenon.

De farmacokinetiek van Slinda na een enkele en herhaalde dosis is onderzocht in vergelijking met een gecommmercialiseerd product dat 3 mg gemicroniseerd drospirenon in combinatie met ethinylestradiol bevat. Na toediening van meerdere doses was de relatieve biologische beschikbaarheid van Slinda 76,51% voor $AUC_{L,SS}$. De accumulatieverhouding uitgedrukt door Rac (AUC) was 1,9256 terwijl het 2,7684 was voor het combinatieproduct. Deze bevindingen geven aan dat de totale blootstelling aan drospirenon lager is voor Slinda dan voor het gecommmercialiseerde combinatieproduct in een cyclus van 28 dagen.

Distributie

Drospirenon is voor 95 tot 97% gebonden aan serumalbumine en bindt niet aan Seks Hormoon Bindend Globuline (SHBG) of aan Corticosteroid Bindend Globuline (CBG). Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van drospirenon is ongeveer 4 L/kg.

Biotransformatie

Drospirenon wordt in hoge mate gemetaboliseerd na orale toediening. De 2 niet farmacologisch actieve belangrijkste metabolieten in het plasma zijn drospirenon als zuur, dat wordt gevormd door het openen van de lactonring, en 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfaat. Beide metabolieten worden gevormd zonder dat het P450-systeem daarbij betrokken is. Drospirenon is ook onderhevig aan oxidatief metabolisme gekatalyseerd door CYP3A4. *In vitro* heeft drospirenon het vermogen om zwak tot matig de cytochroom P450 enzymen CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 te remmen.

Eliminatie

Na orale toediening neemt de plasmadrosipirenonspiegel af met een terminale halfwaardetijd van 32 uur.

De metabole klaringssnelheid van drospirenon in serum is $1,5 \pm 0,2$ mL/min/kg. Drospirenon wordt alleen in sporen in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten van drospirenon worden uitgescheiden met de feces en urine in een uitscheidingsverhouding van ongeveer 1,2 tot 1,4.

Lineariteit/non-lineariteit

Na een enkele dosis variërend van 1-10 mg van oraal ingenomen drospirenon is de farmacokinetiek dosisproportioneel.

Steady-state

Tijdens een behandelingscyclus werd voor drospirenon een maximale steady-state-concentratie in serum van ongeveer 40 ng/mL bereikt na ongeveer 7 dagen van behandeling. De plasmadrosipirenonspiegel accumuleerde met een factor van ongeveer 2 als gevolg van de verhouding tussen de terminale halfwaardetijd en het doseringsinterval.

*Speciale patiëntengroepen**Effect van nierfunctiestoornis*

Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van Slinda te evalueren. Maar de steady-state serumdrospirenonspiegel bij vrouwen die een gecombineerd oraal anticonceptivum met drospirenon innemen met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring CLcr, 50-80 mL/min) was vergelijkbaar met die van vrouwen met een normale nierfunctie. De serumdrospirenonspiegel was gemiddeld 37% hoger bij vrouwen met een matige nierfunctiestoornis (CLcr, 30-50 mL/min) vergeleken met die van vrouwen met een normale nierfunctie. Behandeling met drospirenon werd ook goed verdragen door vrouwen met een lichte en matige nierfunctiestoornis. Tijdens behandeling met drospirenon werd geen klinisch significant effect op de serumkaliumconcentratie waargenomen.

Effect van leverfunctiestoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd om het effect van leveraandoeningen op de farmacokinetiek van Slinda te evalueren. Steroïdhormonen kunnen echter wel slecht gemetaboliseerd worden bij vrouwen met een verminderde leverfunctie.

In een studie bij vrouwen waarin een enkelvoudige dosis van een gecombineerd oraal anticonceptivum met drospirenon werd gegeven, was bij vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis de orale klaring (CL/F) ongeveer 50% verminderd in vergelijking met vrijwilligers met een normale leverfunctie. De waargenomen verlaging van de drospirenonklaring bij vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis vertaalde zich niet in een waarneembaar verschil in serumkaliumconcentratie. Zelfs in de aanwezigheid van diabetes en gelijktijdige behandeling met spironolacton (twee factoren die kunnen predisponeren voor hyperkaliëmie) werd geen toename van de serumkaliumconcentratie tot boven de bovenste limiet van de normaalwaarden waargenomen. Er kan worden geconcludeerd dat drospirenon goed wordt verdragen door patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B).

Etnische groepen

Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen Japanse en Caucasische vrouwen waargenomen in de farmacokinetiek van drospirenon.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren bleven de effecten van drospirenon beperkt tot die die geassocieerd worden met de bekende farmacologische werking. In het bijzonder hebben toxiciteitsstudies met betrekking tot de voortplanting, embryotoxische en foetotoxische effecten bij dieren aan het licht gebracht die als soort-specifiek worden

beschouwd. Bij blootstellingen aan hogere dosissen dan deze ingenomen door gebruikers van drospirenon, zijn effecten op de geslachtsdifferentiatie waargenomen bij foetussen van ratten, maar niet bij die van apen.

Milieurisicobeoordelingsstudies hebben aangetoond dat drospirenon een risico kan vormen voor het aquatisch milieu, aangezien de reproductieve effecten bij vissen duidelijk waren bij 0,087 µg/L (LOEC). (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Witte werkzame filmomhulde tabletten

Tabletkern

Microkristallijn cellulose

Lactose

Watervrij colloïdaal silica (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Polyvinylalcohol

Titaandioxide (E171)

Marcrogol

Talk (E553b)

Groene placebo filmomhulde tabletten

Tabletkern

Lactosemonohydraat

Maiszetmeel

Povidon

Watervrij colloïdaal silica (E551)

Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Hypromellose (E464)

Triacetine

Polysorbaat 80 (E433)

Titaandioxide (E171)

Indigokarmijn (E132)

Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere PVC-PVDC/Aluminium of PVC/PE/PVDC/Aluminium blisterverpakking die 28 filmomhulde tabletten bevat (24 witte werkzame en 4 groene placebo filmomhulde tabletten).

Verpakkingsgrootten: kalenderverpakking met 1x28, 3x28, 6x28 en 13x28 filmomhulde tabletten.

De kartonnen verpakking bevat bijkomend een kartonnen blisterhouder.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel kan een risico voor het milieu vormen. (Zie paragraaf 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Exeltis Germany GmbH

Adalperostraße 84

85737 Ismaning

Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE548284

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/09/2019

Datum van laatste verlenging: 18/03/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 03/2024