

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Slinda 4 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimidos recubiertos con película activos blancos:

Cada comprimido contiene 4 mg de drospirenona

Comprimidos recubiertos con película de placebo verdes:

El comprimido no contiene sustancias activas.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película blanco activo contiene 17,5 mg de lactosa.

Cada comprimido recubierto con película verde de placebo contiene 55,5 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

El comprimido activo es redondo, blanco y con las letras “E” y “D” grabadas en caras opuestas, con un diámetro de 5 mm.

El comprimido placebo es redondo, verde y con la letra “E” y el número “4” grabados en caras opuestas, con un diámetro de 5 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Cómo tomar Slinda

Deberá tomarse un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos: un comprimido blanco activo durante los primeros 24 días y un comprimido verde inactivo durante los siguientes 4 días. Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora de forma que el intervalo de tiempo entre dos comprimidos sea siempre de 24 horas. Los comprimidos deben tomarse en el orden mostrado en el blíster. Se proporcionarán pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. La mujer debe elegir la pegatina que empieza con el día que comienza a tomar los comprimidos y pegarla en el blíster.

El primer comprimido del tratamiento debe tomarse el primer día del sangrado menstrual y después, la toma de comprimidos debe ser continua. Una vez finalizado el envase, se empezará inmediatamente después el siguiente envase sin hacer descanso en la toma de comprimidos.

Cómo comenzar a tomar Slinda

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal (en el mes anterior)

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (el primer día del sangrado menstrual). De esta manera, no son necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

Tras un aborto en el primer trimestre

Tras un aborto en el primer trimestre se recomienda empezar Slinda inmediatamente después del aborto. En este caso no es necesario usar un método anticonceptivo adicional.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre

Se recomienda empezar el tratamiento anticonceptivo con Slinda entre los días 21 y 28 después del parto o un aborto en el segundo trimestre. Si el tratamiento anticonceptivo con Slinda se inicia más tarde de estas fechas, pero antes de tener la menstruación, se debe descartar el embarazo y utilizar un método anticonceptivo adicional durante la primera semana.

Para mujeres en período de lactancia, ver sección 4.6.

Para sustituir una anticoncepción hormonal combinada (anticoncepción oral combinada (ACO), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe empezar Slinda preferentemente el día después del último comprimido activo (el último comprimido que contienen la sustancia activa) de su anterior ACO o del día que se retira el anillo vaginal o el parche transdérmico. En estos casos, no es necesario el uso de un anticonceptivo adicional.

La mujer también puede empezar Slinda como tarde al día siguiente del periodo de descanso habitual, ya sea sin la toma de comprimidos, sin la aplicación del parche o sin la utilización del anillo o del intervalo de comprimidos de placebo de su ACO anterior, sin embargo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional durante los 7 primeros días.

Cambios a partir de un método con progestágeno solo (píldora con solo progestágeno (POP), inyección o implante) o a partir de un sistema de liberación intrauterino de progestágeno (SLI).

La mujer puede sustituir la POP en cualquier momento y empezar a tomar Slinda al día siguiente, dentro de las 24 horas posteriores a la interrupción de la POP anterior. La mujer puede sustituir un implante o SLI el mismo día de su extracción. La mujer puede cambiar el uso de un inyectable anticonceptivo y empezar Slinda el día que le correspondiese la siguiente inyección. En todos los casos, no es necesario el uso de un anticonceptivo adicional.

Recomendaciones en caso de olvido de la toma de algún comprimido

Los comprimidos se deben tomar cada 24 horas. Si la usuaria se retrasa en la toma de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida por lo que se debe considerar el uso de un método anticonceptivo de barrera adicional, como por ejemplo un preservativo, durante los siguientes 7

días. Debe tomar el comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a su hora habitual.

Si el olvido del comprimido se produce en la primera semana después del inicio de Slinda y mantuvo relaciones sexuales la semana anterior al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Si el olvido del comprimido se produce en la tercera semana de toma de comprimidos, el riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía de la toma de 4 días de comprimidos sin hormonas. Sin embargo, ajustando el calendario de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a su hora habitual. Se aconseja a la usuaria no tomar los comprimidos de placebo y continuar con el siguiente blíster de comprimidos activos.

Recomendación en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (p.ej.: vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido (de reemplazo) lo antes posible. El nuevo comprimido debe tomarse, si es posible, en las 12 horas siguientes de la hora habitual a la que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir las recomendaciones referentes al olvido de la toma de comprimidos, tal como se expone en la sección 4.2. “Recomendaciones en caso de olvido de la toma de algún comprimido”. Si la mujer no desea cambiar su pauta normal de toma de comprimidos, deberá tomar el/los comprimido/s adicional/es necesario/s de otro envase.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Slinda se ha establecido en mujeres en edad reproductiva. Se espera que la seguridad y eficacia sea igual en adolescentes en la post pubertad menores de 18 años y en usuarias de 18 años y mayores. No está indicado el uso de este producto antes de la menarquia.

Forma de administración:

Uso oral.

4.3 Contraindicaciones

Los anticonceptivos con solo progestágeno (POPs) como Slinda no deben usarse en presencia de ninguna de las condiciones expuestas abajo. Si cualquiera de estas condiciones aparece por primera vez durante el uso de Slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Trastorno tromboembólico venoso activo.
- Presencia o antecedentes de trastornos hepáticos graves mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas influenciadas por los esteroides sexuales.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si alguna de las circunstancias o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, los beneficios de Slinda deben valorarse frente a los posibles riesgos para cada mujer de forma individual y comentarlo con la mujer antes de que decida empezar a tomar Slinda. Si se agrava, agudiza o aparece por primera vez alguna de estas condiciones, la mujer deberá contactar con su médico. El médico deberá decidir si el tratamiento con Slinda debe ser interrumpido.

Hiperpotasemia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En muchos casos, no se esperan subidas de los niveles de potasio. Sin embargo, se recomienda controlar los niveles de potasio en sangre durante el primer ciclo de tratamiento en mujeres con insuficiencia renal y un nivel sérico de potasio en el rango superior de referencia previo al tratamiento, y durante el tratamiento concomitante con medicamentos ahorradores de potasio (ver sección 4.5).

Trastornos vasculares

La evidencia de asociación entre medicamentos con solo progestágeno y un aumento del riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral a partir de estudios epidemiológicos es poco concluyente. Sin embargo, el riesgo de que ocurran eventos cardiovasculares o cerebrales se relaciona con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaco. En mujeres con hipertensión, el riesgo de derrame cerebral se ve un aumentado ligeramente con el uso de medicamentos con solo progestágeno.

Aunque no sea estadísticamente relevante, algunos estudios indican que puede haber un leve aumento de riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado al uso de preparaciones con solo progestágeno. Generalmente los factores de riesgos conocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes familiares o personales positivos (TEV en un hermano o padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor.

El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente en caso de que aparezcan o haya sospecha de síntomas de un evento trombótico arterial o venoso y debe considerarse la interrupción de Slinda en caso de inmovilización prolongada debida a una cirugía o enfermedad.

Metabolismo óseo

El tratamiento con Slinda conlleva la disminución de los niveles séricos de estradiol al valor correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si la disminución de los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante en la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es de especial consideración durante la adolescencia y la madurez temprana, periodo crítico para el crecimiento de los huesos. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá el nivel máximo de masa ósea y aumentará por tanto el riesgo de fractura en el futuro.

Cáncer de mama

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos demostró que hay un pequeño aumento de riesgo relativo (RR=1,24) de diagnosticar cáncer de mama en mujeres que están actualmente tomando anticonceptivos orales (ACO), sobre todo si se trata de preparaciones de estrógenos-progestágenos. El exceso de riesgo desaparece de forma gradual durante los 10 años posteriores al cese del uso de ACO combinados. Debido a que el cáncer de mama es poco habitual en mujeres menores de 40 años, el número excesivo de cánceres de mama diagnosticados en usuarias que toman ACO combinados es pequeño en relación al riesgo general de

cáncer de mama. Estos estudios no muestran evidencias de causalidad. La tendencia del aumento de riesgo observada puede ser debida a un diagnóstico temprano de cáncer de mama en usuarias con ACO, al efecto biológico de los ACOs o una combinación de ambos. El cáncer de mama diagnosticado en pacientes con ACO suele estar menos avanzado clínicamente que el cáncer diagnosticado en aquellas que nunca han usado ACOs.

El riesgo de ser diagnosticada de cáncer de mama en pacientes que toman preparaciones con solo progestágeno es probablemente de la misma magnitud que el asociado a las que toman ACO combinados. Sin embargo, para las preparaciones con solo progestágeno, la evidencia disponible se basa en una población de pacientes mucho menor y por tanto es menos concluyente que para las pacientes con ACOs.

Otros tumores

Raramente se han detectado tumores hepáticos benignos en pacientes con anticonceptivos hormonales combinados, y aun es más rara la detección de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales con riesgo para la vida. Cuando aparecen dolor severo en la parte superior del abdomen, agrandamiento del hígado o señales de hemorragia intraabdominal debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

Embarazo ectópico

La protección contra los embarazos ectópicos con tratamientos tradicionales exclusivamente con solo progestágenos no es tan buena como con los anticonceptivos orales combinados, lo que se ha relacionado con la frecuencia de ovulación durante el uso de píldoras con solo progestágeno. A pesar de que Slinda inhibe la ovulación, el embarazo ectópico debe considerarse en el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Función hepática

Suspenda Slinda si aparece ictericia. Las hormonas esteroideas se metabolizarán pobremente en pacientes con la función hepática dañada. Se debe interrumpir Slinda ante alteraciones agudas o crónicas en la función hepática hasta que los marcadores hepáticos vuelvan a su estado normal y se descarte la causalidad con Slinda.

Diabetes

A pesar de que los progestágenos pueden tener efecto en la resistencia periférica a la insulina y a la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia para alterar el régimen terapéutico normal en diabéticas que toman píldoras con solo progestágeno como Slinda. Sin embargo, las pacientes diabéticas deben ser observadas cuidadosamente durante los primeros meses de tratamiento. Debe prestarse especial atención a aquellas pacientes diabéticas con intervención vascular.

Otras condiciones

Si durante el uso de Slinda se desarrolla hipertensión, o si una subida significativa de la presión sanguínea no responde al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción de Slinda.

Como en el caso de otros anticonceptivos hormonales, puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con historial de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol y a la radiación ultravioleta mientras tomen Slinda.

El estado depresivo es un efecto indeseado bien conocido durante el uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo conocido para el suicidio. Se

aconsejará a las mujeres que contacten con su médico en casos de cambios de humor o síntomas depresivos, que aparezcan en las primeras etapas del tratamiento.

Las siguientes circunstancias han sido notificadas tanto durante el periodo de embarazo como durante el tratamiento con esteroides sexuales, aunque no se ha establecido asociación con el tratamiento con progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritematoso; síndrome urémico hemolítico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; otosclerosis relacionada con la pérdida de audición; angioedema (hereditario).

Cada comprimido activo blanco contiene 17,50 mg de lactosa anhidra y cada comprimido de placebo verde contiene 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o retomar el tratamiento con Slinda debe hacerse una historia médica completa (incluyendo los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Debe medirse la presión sanguínea y realizar un examen físico guiándose por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y advertencias (ver sección 4.4). Además, se debe indicar a la mujer que lea detenidamente el prospecto y que siga las indicaciones dadas. La frecuencia y naturaleza de los controles deben basarse en guías establecidas y adaptadas a cada mujer de forma individual.

Se ha de informar a la mujer de que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) ni de otras enfermedades de transmisión sexual.

Cambios en el patrón normal del sangrado menstrual

Se puede producir la interrupción del patrón de sangrado menstrual durante el uso de anticonceptivos hormonales que inhiben la ovulación, incluido Slinda (ver sección 5.1).

Si el sangrado es muy frecuente e irregular, debe considerarse el uso de otro método anticonceptivo. Si los síntomas continúan, deben descartarse causas orgánicas. El manejo de la amenorrea durante el tratamiento depende de si se han tomado o no los comprimidos de acuerdo a las instrucciones y debe incluir un test de embarazo. El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

Reducción de la eficacia

La eficacia de la píldora con solo progestágeno puede disminuir por ejemplo en el caso de olvidar la toma de un comprimido (ver sección 4.2), de alteraciones gastrointestinales (ver sección 4.2) o en caso de medicación concomitante (ver sección 4.5).

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como en los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles séricos de proteínas (transportadoras), como p.ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lipídicas/lipoproteicas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Influencia de otros medicamentos sobre Slinda

Se pueden producir interacciones entre Slinda y otros medicamentos que inducen las enzimas microsomales. Esto puede dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y a producir sangrado intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción.

Manejo

La inducción enzimática se puede producir al cabo de unos días de tratamiento. La máxima inducción enzimática se observa generalmente en pocas semanas. Tras suspender el tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede durar aproximadamente 4 semanas.

Tratamientos a corto plazo

Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del POP. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo del tratamiento farmacológico concomitante y durante los 28 días siguientes a su suspensión.

Si el tratamiento farmacológico dura más allá del final de los comprimidos activos del envase del POP, se deben descartar los comprimidos placebo y empezar el siguiente envase de POP de inmediato.

Tratamientos de larga duración

En mujeres en tratamiento de larga duración con principios activos inductores enzimáticos, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción no hormonal.

Las siguientes interacciones han sido descritas en la literatura (generalmente con anticonceptivos hormonales combinados, pero ocasionalmente con anticonceptivos con sólo progestágeno)

Sustancias que aumentan el aclaramiento de hormonas anticonceptivas (disminución de la eficacia anticonceptiva debido a la inducción enzimática), p.ej:

Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, y medicación para el VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz, y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contengan la planta medicinal Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*).

Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de hormonas anticonceptivas:

Cuando se administran junto con hormonas sexuales, muchas combinaciones entre inhibidores de la peptidasa del VIH (ej. Ritonavir, nelfinavir) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (ej. Nevirapina, efavirenz) y/o combinaciones con medicamentos contra el virus de la Hepatitis C (VHC) (ej. Boceprevir, telaprevir), puede aumentar o disminuir la concentración plasmática de progestinas. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Por tanto, se debe consultar la información de prescripción del tratamiento concomitante para VIH/VHC para identificar interacciones potenciales y cualquiera de las recomendaciones relacionadas. En caso de cualquier duda, las mujeres en tratamiento con el inhibidor de la proteasa o el inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa, deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de hormonas anticonceptivas (inhibidores enzimáticos):

La relevancia clínica de las posibles interacciones con inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocida.

La administración concomitante de inhibidores fuertes o moderados del CYP3A4 como antifúngicos azoles (ej. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (ej. claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

En un estudio de dosis múltiples que evaluó la co-administración diaria (10 días) del inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol con dos preparaciones hormonales que contienen drospirenona (drospirenona 3 mg + estradiol 1,5 mg y drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg), el aumento del AUC (0-24h) de la drospirenona fue de 2,30 y 2,70 veces, respectivamente.

Influencia de Slinda sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina).

Basándose en estudios *in vitro* y en estudios de interacción *in vivo* en mujeres voluntarias tratadas con omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, se establece que es poco probable que se produzca una interacción clínica relevante de drospirenona con el metabolismo del citocromo P450 de otros principios activos.

Interacciones farmacodinámicas

Los datos publicados no han mostrado un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio después del uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINE, en pacientes con insuficiencia renal. No se ha estudiado el uso concomitante de Slinda con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Slinda no está indicado durante el embarazo.

Si se produjera un embarazo durante el tratamiento con Slinda, debe suspenderse su administración.

Estudios epidemiológicos no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que tomaron drospirenona antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando la drospirenona fuera tomada de forma inadvertida durante el embarazo.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Basándose en estos datos en animales, no se pueden descartar los acontecimientos adversos debidas a la acción hormonal de los principios activos.

Lactancia

Se pueden excretar cantidades insignificantes de drospirenona a través de la leche materna. La dosis diaria de drospirenona en el bebé es < 1% de la dosis materna. Por tanto, a las dosis terapéuticas de Slinda, no se esperan efectos en los lactantes/niños lactantes. En base a los datos disponibles, Slinda puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad

Slinda está indicado para la prevención del embarazo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios con Slinda para evaluar los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas por usuarias de anticonceptivos hormonales.

4.8 Reacciones adversas

Los cambios en el patrón de sangrado menstrual fue una reacción adversa comunicada de forma frecuente durante los ensayos clínicos(ver sección 5.1).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los ensayos clínicos a largo plazo de más de 9 ciclos de tratamiento con drospirenona (2.700 mujeres) fueron acné (3,8%), metrorragia (2,9%), dolor de cabeza (2,7%) y dolor de pecho (2,2%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que han sido notificadas en los ensayos clínicos a corto y largo plazo con Slinda se listan en la siguiente tabla.

Todas las reacciones adversas están enumeradas conforme al sistema de clasificación de órganos y frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA versión 17.1)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones		Infección vaginal	
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas		Leiomioma uterino	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Trastornos del apetito Hipercalcemia	
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones de la libido Cambios de humor	Síntomas de ansiedad Depresión Estado depresivo	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos	
Trastornos oculares			Intolerancia a las lentes de contacto

Trastornos vasculares		Rubor Hipertensión	
Trastornos gastrointestinales	Nauseas Dolor abdominal	Vómitos Diarrea Estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia Hiperhidrosis Erupción Seborrea Prurito Dermatitis	
Trastornos renales y urinarios			Poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Molestias en el pecho Metrorragia Hemorragia vaginal Dismenorrea Menstruación irregular	Amenorrea Trastornos menstruales Dolor pélvico Quiste ovárico Sequedad vulvovaginal Secreción vaginal	Quiste en el pecho Displasia cervical Galactorrea Prurito vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Edema periférico	
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Aumento de las transaminasas Aumento de la bilirrubina en sangre Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre Aumento de la gamma-glutamyltransferasa Aumento de los triglicéridos en sangre.	Disminución de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos importantes de sobredosis. Los síntomas que pueden ocurrir en este caso son náuseas, vómitos y sangrado vaginal leve. No hay ningún antídoto y el tratamiento debe ser sintomático.

Sin embargo, la drospirenona es un análogo de la espironolactona que posee propiedades antimineralocorticoides. En caso de sobredosis, deben monitorizarse el potasio y sodio sérico y pruebas de acidosis metabólica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anticonceptivos hormonales para uso sistémico, progestágenos.
Código ATC: G03AC10

Mecanismo de acción

Slinda es un anticonceptivo con sólo progestágeno que contiene el progestágeno drospirenona, derivado de la espironolactona.

A dosis terapéuticas, la drospirenona también posee propiedades antiandrogénicas y propiedades antimineralcorticoides leves. No tiene actividad estrogénica, glucocorticoide ni antiglicocorticoide. Esto hace que el perfil farmacológico de la drospirenona sea similar a la hormona progesterona natural.

Los datos procedentes de estudios clínicos con anticonceptivos hormonales combinados de 3 mg de drospirenona y 0,02 mg de etinilestradiol indican que las propiedades leves antimineralcorticoides producen un efecto antimineralcorticoide leve.

Efectos farmacodinámicos

El efecto anticonceptivo de Slinda se consigue principalmente gracias a la inhibición de la ovulación. La drospirenona muestra una fuerte actividad antigonadotrópica que inhibe la estimulación folicular y la ovulación mediante la supresión de la hormona luteinizante (LH). Además, la drospirenona tiene efecto sobre el cérvix aumentando la viscosidad del moco cervical. La drospirenona también posee efectos progestágenos sobre el endometrio provocando su estrechamiento.

Eficacia clínica y seguridad

En un estudio aleatorizado abierto Fase II realizado en 60 mujeres jóvenes sanas se ensayó la inhibición potencial de la ovulación de Slinda (drospirenona 4 mg no micronizada administrada diariamente durante 24 días) reflejada en la actividad ovárica (crecimiento folicular, aumento de la concentración sérica de estradiol y progesterona endógena (Hoogland score)) en comparación con 0,075 mg de desogestrel administrados diariamente durante 28 días en dos ciclos de tratamiento. En el ciclo 1, no se observó ovulación con ninguno de los tratamientos. Sin embargo, en el ciclo 2 se observó una ovulación en el grupo tratado con Slinda y otra en el grupo de 0,075 mg de desogestrel.

En un estudio Fase II realizado en 130 mujeres, Slinda mantuvo la inhibición de la ovulación a pesar la programación de un retraso de 24 horas en 4 tomas los días 3, 6, 11 y 22.

En dos ensayos clínicos europeos de Fase III multicéntricos, un estudio de un solo brazo y un estudio controlado frente a desogestrel 0,075 mg, se trataron a 1.596 mujeres con Slinda durante 9-13 ciclos consecutivos y a 341 mujeres con desogestrel durante 9 meses. En el análisis conjunto de ambos estudios se calcularon los siguientes índices de Pearl:

Índice de Pearl (18-45 años), usuarias + fallo del método: 0,73 (límite máximo 95% intervalo de confianza 1,43)

Índice de Pearl (18-35 años), usuarias + fallo del método: 0,93 (límite máximo 95% intervalo de confianza 1,84)

En un ensayo clínico de fase III multicéntrico de un único brazo llevado a cabo en 39 centros de EEUU, se analizó la eficacia en 953 mujeres con una edad igual o menor de 35 años con 5.547 ciclos evaluables. Durante estos ciclos, se notificaron 17 (1,8%) embarazos (independientemente de la confirmación mediante pruebas de embarazo en orina y sangre en el centro) lo que da lugar a un Índice de Pearl (IC95%) de 4,0 (2,3; 6,4).

Patrón de sangrado

El patrón de sangrado durante el uso de Slinda fue evaluado en un ensayo clínico de 9 meses de duración doble ciego, comparado frente a 0,075 mg de desogestrel, administrados de forma continua.

La aparición de sangrado por privación (definido como sangrado que comienza durante los 4 días libres de hormonas de Slinda y que dura hasta 8 días consecutivos), fue mayor durante los primeros ciclos, ocurriendo en menos del 40% los casos, y disminuyó con el tiempo. Después de 9 meses de uso, se registró un sangrado por privación en menos del 20% de las usuarias.

El número medio de días de sangrado o manchado del grupo tratado con Slinda frente al tratado con desogestrel durante los ciclos 2-4 fue de: $13,1 \pm 13,0$ frente a $16,9 \pm 16,9$ respectivamente. El número medio de días de sangrado o manchado durante los ciclos 7-9 fue de: $9,7 \pm 10,4$ frente a $10,8 \pm 13,3$ respectivamente.

En el mismo estudio, la proporción de pacientes sin sangrado ni manchado (amenorrea) durante los ciclos 2-4 fue de: 20,1 % para Slinda y 13,5% para desogestrel. La proporción de sujetos con amenorrea aumenta en los ciclos 7-9 a 26,7% para Slinda y a 32,1% en el grupo de desogestrel.

El número de sujetos con una hemorragia prolongada (>10 días consecutivos) de Slinda frente a desogestrel fue de 18,1 % y 26,1% respectivamente, durante los ciclos 2-4 y 9,1% y 16,7% respectivamente, durante los ciclos 7-9.

El porcentaje de pacientes retirados del estudio debido a la reacción adversa del sangrado fue de un 3,3% en el grupo tratado con Slinda y de un 6,6% en el grupo tratado con desogestrel.

Población pediátrica

Se llevo a cabo un estudio de fase III en Europa para evaluar la tolerabilidad, seguridad y aceptabilidad de Slinda. En un estudio de una fase principal de 6 ciclos y una fase de 7 ciclos adicionales (fase de extensión) dando lugar a un total de 13 ciclos donde se incluyeron a 103 adolescentes, Slinda resultó ser bien tolerada y aceptada por las pacientes.

Se evaluó el patrón de sangrado con Slinda y los datos fueron, en general, consistentes con los estudios de fase III en adultos. Slinda se asoció con una disminución en el porcentaje de sujetos que experimentaron sangrado o manchado con el tiempo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La drospirenona administrada por vía oral se absorbe de forma rápida y casi de forma completa. Las concentraciones máximas del principio activo de Slinda en plasma de aproximadamente 28 mg/ml se alcanzan a las 3-4 horas de la administración de una sola dosis. La ingesta concomitante de alimentos no influye en la absorción de drospirenona.

Se ha estudiado la farmacocinética de Slinda tras su administración a dosis única y repetida frente al producto comercializado que contiene 3 mg de drospirenona micronizada en combinación con etinilestradiol. Tras la administración de dosis múltiples, la biodisponibilidad relativa de Slinda fue de 76,51% para el $AUC_{t,ss}$. El nivel de acumulación expresado con el cociente de acumulación Rac (AUC) fue de 1,9256, mientras que para el producto combinado fue de 2,7684. Estos hallazgos indican que la exposición total a drospirenona es menor en Slinda que en el producto combinado comercializado para el ciclo normal de 28 días.

Distribución

Drospirenona se une entre un 95% y 97% a la albúmina sérica pero no a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina fijadora de corticoides (CBG). El volumen de distribución medio aparente de drospirenona es aproximadamente de 4 l/kg.

Biotransformación

Drospirenona se metaboliza ampliamente tras su administración por vía oral. En plasma, los principales metabolitos farmacológicamente no activos son la forma ácida de drospirenona, que se genera por la apertura del anillo lactona, y el 4,5-dihidro-drospirenona-3-sulfato; los dos se forman sin la intervención del sistema P450. La drospirenona también está sujeta al metabolismo oxidativo catalizado por el CYP3A4. *In vitro*, la drospirenona inhibe de manera débil a moderada las enzimas CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 del citocromo P450

Eliminación

Tras la administración oral, los niveles plasmáticos de drospirenona disminuyen con una semivida media terminal de 32 horas.

La tasa de aclaramiento metabólico de la drospirenona en sangre es de $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg.

Drospirenona se elimina sólo en cantidades mínimas en forma inalterada. Los metabolitos de drospirenona se eliminan por heces y orina, con una tasa de eliminación de aproximadamente 1,2 a 1,4.

Linealidad/ no linealidad

La farmacocinética de la drospirenona oral es proporcional a la dosis con dosis entre 1-10 mg.

Condiciones en estado estacionario

Durante un ciclo de tratamiento se alcanzan concentraciones séricas máximas de drospirenona en estado estacionario de unos 40 ng/ml después de unos 7 días de tratamiento. Los niveles plasmáticos de drospirenona se acumulan siguiendo un factor de aproximadamente 2, como consecuencia de la relación entre la semivida terminal y el intervalo de administración.

Poblaciones especiales

Efecto de la insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto que tienen la insuficiencia renal en la farmacocinética de Slinda. Sin embargo, los niveles séricos de drospirenona en estado estacionario en mujeres tratadas con AHC con drospirenona con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina CL_{Cr} , 50 ml/min - 80 ml/min) fueron comparables a los de mujeres con función renal normal. Los niveles séricos de drospirenona en mujeres con insuficiencia renal moderada (CL_{Cr} , 30 ml/min - 50 ml/min) fueron de media un 37% superiores a los de mujeres con función renal normal. El tratamiento con drospirenona fue bien tolerado también por las mujeres con insuficiencia renal leve y moderada. El tratamiento con drospirenona no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones séricas de potasio.

Efecto de la insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en la farmacocinética de Slinda. Sin embargo, las hormonas esteroideas pueden ser pobremente metabolizadas en mujeres con insuficiencia hepática.

En un estudio de dosis única con mujeres tratadas con AHC con drospirenona, el aclaramiento oral (CL/F) disminuyó aproximadamente un 50% en voluntarias con insuficiencia hepática moderada, comparado con las voluntarias con función hepática normal. La disminución en el aclaramiento de drospirenona observada en voluntarias con insuficiencia hepática moderada no se tradujo en ninguna diferencia aparente en niveles séricos de potasio. Incluso en presencia de diabetes y tratamiento concomitante con espironolactona (dos factores que pueden predisponer al paciente a hiperpotasemia), no se observó un incremento de las concentraciones séricas de potasio por encima del límite superior del rango normal. Puede concluirse que la drospirenona se tolera bien en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh B).

Grupos étnicos

No se han observado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de la drospirenona entre mujeres japonesas y las caucásicas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En animales de laboratorio los efectos de drospirenona se limitaron a los asociados a la acción farmacológica conocida. En particular, los estudios de toxicidad reproductiva revelaron efectos embriotóxicos y fetotóxicos en animales, considerados como específicos de especie. Tras la exposición a dosis superiores a las de las usuarias tratadas con drospirenona, se observaron efectos sobre la diferenciación sexual en fetos de rata, pero no en monos.

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que la drospirenona puede representar un riesgo para el medio ambiente acuático ya que los efectos en los peces fueron evidentes a 0,087 ug/L (LOEC). (Ver sección 6.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Comprimidos recubiertos con película activos blancos:

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Lactosa
Sílice coloidal anhidro (E551)
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta del comprimido:

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol
Talco (E553b)

Comprimidos recubiertos con película de placebo verdes:

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Povidona
Sílice coloidal anhidro (E551)
Estearato de magnesio (E470b)

Cubierta del comprimido:

Hipromelosa (E464)
Triacetina
Polisorbato 80 (E433)
Dióxido de titanio (E171)
Laca de aluminio índigo carmín (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC-PVDC/Aluminio que contienen 28 comprimidos recubiertos con películas (24 comprimidos recubiertos con película activos blancos y 4 comprimidos recubiertos de placebo con película verde).

Tamaños de envase: envases calendarizados de 1x28, 3x28, 6x28 y 13x28 comprimidos recubiertos con película.

Además de la caja de cartón, se incluye un estuche de cartón para el blíster.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medioambiente (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2019