

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Slinda 4 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Comprese bianche attive rivestite con film:
Ciascuna compressa contiene 4 mg di drospirenone.

Comprese verdi placebo rivestite con film:
La compressa non contiene sostanze attive.

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa bianca attiva contiene 17,5 mg di lattosio.
Ciascuna compressa verde placebo contiene 55,5 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Le compresse attive sono rotonde, bianche con le lettere "E" e "D" impresse sui lati opposti, con un diametro di 5 mm.

Le compresse placebo sono rotonde, verdi con la lettera "E" e il numero "4" impressi sui lati opposti, con un diametro di 5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Come prendere Slinda

Si deve prendere una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi, una compressa bianca attiva al giorno per i primi 24 giorni e una compressa inattiva verde per i 4 giorni seguenti. Le compresse devono essere assunte ogni giorno all'incirca alla stessa ora, in modo che l'intervallo di tempo fra due compresse sia sempre di 24 ore. Le compresse devono essere assunte nell'ordine indicato sul blister. Sono forniti adesivi con indicati i 7 giorni della settimana. La donna deve scegliere l'adesivo che inizia con il giorno nel quale inizia ad assumere le compresse ed applicarlo sul blister.

La prima compressa del trattamento deve essere assunta il primo giorno del flusso mestruale. In seguito, l'assunzione delle compresse è continua. Si inizia la confezione successiva immediatamente dopo aver terminato la confezione precedente, senza interruzione nell'assunzione giornaliera.

Come iniziare Slinda

Nessun utilizzo di contraccettivi ormonali (nel mese precedente)

L'assunzione della compressa deve iniziare il primo giorno del ciclo (primo giorno di mestruazione).
Facendo così, non sono necessarie misure contraccettive aggiuntive.

Dopo un aborto avvenuto nel primo trimestre

Dopo un aborto avvenuto nel primo trimestre si consiglia di iniziare Slinda immediatamente dopo che è avvenuto l'aborto. In questo caso non è necessario utilizzare un metodo contraccettivo aggiuntivo.

Dopo un parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre

Si consiglia di iniziare il trattamento contraccettivo con Slinda fra il ventunesimo e il ventottesimo giorno dopo il parto o dopo un aborto avvenuto nel secondo trimestre. Se il trattamento contraccettivo con Slinda viene iniziato più tardi ma prima del ripresentarsi delle mestruazioni, si deve escludere una gravidanza e per la prima settimana si deve utilizzare un metodo contraccettivo aggiuntivo.

Per le donne che allattano al seno, vedere paragrafo 4.6.

Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato (contraccettivo orale combinato (COC), anello vaginale o cerotto transdermico)

La donna deve iniziare l'assunzione di Slinda preferibilmente il giorno dopo l'assunzione dell'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente la sostanza attiva) del suo precedente contraccettivo orale combinato o il giorno della rimozione dell'anello vaginale o del cerotto transdermico. In questo caso, non è necessario utilizzare un metodo contraccettivo aggiuntivo.

La donna può anche iniziare l'assunzione di Slinda al più tardi il giorno dopo il consueto periodo senza compresse, senza anello, senza cerotto o placebo del suo precedente contraccettivo ormonale combinato, ma durante i primi 7 giorni di assunzione delle compresse si consiglia un metodo di barriera aggiuntivo.

Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico (POP), forme iniettabili, impianti) o da un dispositivo intrauterino a rilascio di progestinico (IUS)

La donna può passare in qualsiasi giorno da un'altra pillola a base di solo progestinico e deve iniziare l'assunzione di Slinda il giorno dopo, entro 24 ore dall'interruzione dell'uso della precedente pillola a base di solo progestinico. La donna può passare da un impianto o dalla rimozione di un dispositivo intrauterino lo stesso giorno della rimozione dell'impianto o del dispositivo intrauterino. La donna può passare dall'uso di un contraccettivo iniettabile e deve iniziare l'assunzione di Slinda il giorno in cui si sarebbe dovuta eseguire la successiva iniezione. In tutti questi casi non è necessario l'uso di un contraccettivo aggiuntivo.

Gestione delle compresse dimenticate:

Le compresse devono essere assunte ogni 24 ore. Se la paziente è in ritardo nell'assunzione di una compressa, la protezione contraccettiva può essere ridotta e si deve considerare l'uso di un metodo di barriera, come il profilattico, per i 7 giorni successivi. La paziente deve assumere la compressa dimenticata appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Le compresse successive devono quindi essere assunte alla solita ora.

Se sono state dimenticate compresse nella prima settimana dopo l'inizio dell'assunzione di Slinda e c'è stato un rapporto sessuale nella settimana precedente, si deve prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza.

Se sono state dimenticate compresse nella terza settimana di assunzione della compressa, il rischio di affidabilità ridotta è imminente a causa della prossimità dell'intervallo di 4 giorni con le compresse prive di ormoni. Tuttavia, regolando il programma di assunzione delle compresse è ancora possibile prevenire la diminuzione della protezione contraccettiva. La paziente deve assumere la compressa dimenticata appena se ne ricorda, anche se ciò significa assumere due compresse contemporaneamente. Le compresse successive devono quindi essere assunte alla solita ora. Si consiglia alla paziente di non assumere le compresse placebo e di continuare direttamente con il blister successivo di compresse attive.

Consigli in caso di disturbi gastrointestinali

In caso di gravi disturbi gastrointestinali (ad esempio vomito o diarrea), l'assorbimento potrebbe non essere completo devono essere prese misure contraccettive aggiuntive.

Se si verificano vomito o diarrea nelle 3-4 ore successive all'assunzione di una compressa, si deve assumere una nuova compressa (sostitutiva) appena possibile. La nuova compressa deve essere assunta, se possibile, entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione. Se sono trascorse più di 12 ore, si applicano i consigli sulle compresse dimenticate forniti al paragrafo 4.2 "Gestione delle compresse dimenticate". Se la donna non desidera modificare il normale schema di assunzione delle compresse, deve prendere la/e compressa/e aggiuntiva/e da un'altra confezione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Slinda sono state stabilite in donne in età riproduttiva. Ci si attende che sicurezza ed efficacia siano le stesse per adolescenti in età post-puberale al di sotto dei 18 anni e per pazienti di 18 o più anni di età. L'uso di questo prodotto non è indicato prima del menarca.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

I contraccettivi a base di solo progestinico come Slinda non devono essere usati in presenza di una delle condizioni elencate di seguito. Se una di queste condizioni compare per la prima volta durante l'uso di Slinda, l'assunzione del medicinale deve essere immediatamente interrotta.

- Disordine tromboembolico venoso attivo.
- Presenza o anamnesi di malattia epatica grave a condizione che i valori della funzionalità epatica non siano tornati alla normalità
- Insufficienza renale grave o insufficienza renale acuta.
- Note o sospette neoplasie maligne sensibili agli steroidi sessuali.
- Sanguinamento vaginale non diagnosticato.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio sotto menzionati, i benefici di Slinda devono essere valutati contro i rischi possibili per ogni singola donna e discussi con la donna prima che essa decida di assumere Slinda. In caso di peggioramento, esacerbazione o di prima comparsa di una qualsiasi di queste condizioni, la donna deve rivolgersi al proprio medico. Il medico deciderà quindi se l'uso di Slinda debba essere interrotto.

Iperkaliemia

Il Drospirenone è un antagonista dell'aldosterone con proprietà di risparmio del potassio. Nella maggior parte dei casi non sono da attendersi aumenti dei livelli di potassio. Tuttavia, si raccomanda di verificare i livelli sierici di potassio durante il primo ciclo di trattamento nelle donne che presentano insufficienza renale e valori sierici di potassio pretrattamento nell'intervallo superiore di riferimento e durante l'uso concomitante di medicinali risparmiatori di potassio (vedere paragrafo 4.5).

Disturbi circolatori

Dagli studi epidemiologici vi è scarsa evidenza di un'associazione fra preparati a base di solo progestinico e un aumentato rischio di infarto del miocardio o di tromboembolia cerebrale. Piuttosto, il rischio di eventi cardiovascolari e cerebrali è in relazione all'aumento dell'età, all'ipertensione e al fumo. Nelle donne ipertese, il rischio di ictus può essere leggermente aumentato da preparati a base di solo progestinico.

Sebbene in modo non statisticamente significativo, alcuni studi indicano che ci può essere un rischio leggermente aumentato di tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) associato all'uso di preparati a base di solo progestinico. Fattori di rischio generalmente riconosciuti per tromboembolia venosa (TEV) includono un'anamnesi personale o familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, in età relativamente giovane), età, obesità, immobilizzazione prolungata, intervento chirurgico maggiore o trauma maggiore.

Il trattamento deve essere immediatamente interrotto in caso di sintomi di evento trombotico arterioso o venoso, anche se sospettato, e l'interruzione del trattamento con Slinda deve essere presa in considerazione in caso di immobilizzazione prolungata a seguito di intervento chirurgico o malattia.

Metabolismo osseo

Il trattamento con Slinda porta a diminuiti livelli sierici di estradiolo, a un livello corrispondente alla fase follicolare precoce. Attualmente non si sa se la diminuzione dei livelli sierici di estradiolo possa avere un effetto clinico rilevante sulla densità minerale ossea. La perdita di densità minerale ossea è particolarmente preoccupante nell'adolescenza e nella prima età adulta, un periodo critico per la crescita ossea. Non è noto se la diminuzione della densità minerale ossea in questa popolazione riduca il picco di massa ossea e aumenti il rischio di fratture nel periodo di vita successivo.

Carcinoma mammario

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha riportato che vi è un rischio relativo leggermente più elevato $RR = 1,24$ di diagnosi di carcinoma mammario (nelle donne che usano contraccettivi orali, prevalentemente preparati estrogeno-progestinici. Questo maggior rischio scompare gradualmente durante i 10 anni successivi all'interruzione dei contraccettivi orali combinati. Dal momento che il carcinoma mammario è raro nelle donne di età inferiore a 40 anni, il maggior numero di casi diagnosticati nelle donne che usano o hanno usato di recente i contraccettivi orali combinati è basso rispetto al rischio globale di tale tumore. Questi studi non forniscono una prova del rapporto di causalità. L'incremento del rischio osservato nelle utilizzatrici di contraccettivi orali potrebbe essere dovuto a una diagnosi più precoce, a effetti biologici dei contraccettivi orali o a una combinazione dei due. I carcinomi mammari diagnosticati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali tendono ad essere clinicamente meno avanzati rispetto a quelli diagnosticati nelle donne che non hanno mai utilizzato contraccettivi orali.

È possibile che il rischio di diagnosi di carcinoma mammario in pazienti che assumono preparati a base di solo progestinico sia simile a quelli associato ai contraccettivi orali combinati. Tuttavia, per preparati a base di solo progestinico, le prove si basano su una popolazione molto inferiore di utilizzatrici e perciò sono meno conclusive di quelle per i contraccettivi orali combinati.

Altri tumori

In rari casi, nelle utilizzatrici di contraccettivi ormonali combinati sono stati riportati tumori benigni del fegato e, in casi ancora più rari, tumori maligni del fegato. In casi isolati, questi tumori hanno determinato emorragie intra-addominali potenzialmente letali. Un tumore epatico deve essere preso in considerazione nella diagnosi differenziale quando si presentino forte dolore alla parte superiore dell'addome, ingrossamento del fegato o segni di emorragia intra-addominale.

Gravidanza ectopica

La protezione da gravidanze ectopiche con le pillole tradizionali a base di solo progestinico non è buona come con i contraccettivi orali combinati, e questo è stato associato a frequenti episodi di ovulazione durante l'uso di pillole tradizionali a base di solo progestinico. Sebbene Slinda inibisca puntualmente l'ovulazione, una gravidanza ectopica deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale se la donna presenta amenorrea o dolore addominale.

Funzionalità epatica

Si deve interrompere l'assunzione di Slinda se si sviluppa ittero. Gli ormoni steroidei possono essere scarsamente metabolizzati in pazienti con funzione epatica compromessa. Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere l'interruzione dell'assunzione di Slinda finché i marker della funzionalità epatica non ritornino alla normalità e sia stato escluso che Slinda possa esserne la causa.

Diabete

Nonostante i progestinici possano avere effetto sulla resistenza periferica all'insulina e sulla tolleranza al glucosio, non vi sono prove a carico della necessità di modificare il regime terapeutico nelle donne diabetiche che usano preparati a base di solo progestinici come Slinda. Le pazienti diabetiche, tuttavia, devono essere monitorate attentamente durante i primi mesi di assunzione. Un'attenzione particolare deve essere prestata a pazienti diabetiche con interessamento vascolare.

Altre condizioni

Se durante l'uso di Slinda si sviluppa ipertensione sostenuta o se un significativo aumento della pressione sanguigna non risponde adeguatamente alla terapia antiipertensiva, si deve prendere in considerazione l'interruzione dell'assunzione di Slinda.

Come con ogni altro contraccettivo ormonale, può occasionalmente presentarsi cloasma, specialmente nelle donne con precedenti di cloasma gravidico. Le donne con tendenza ai cloasmi dovrebbero evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante l'uso di Slinda.

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti dell'umore e di sintomi depressivi insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

Le seguenti condizioni sono state riportate sia durante la gravidanza, sia durante l'uso di steroidi sessuali, ma non è stata stabilita un'associazione con l'uso di progestinici: ittero e/o prurito correlato a colestasi; formazione di calcoli biliari; porfiria; lupus eritematoso sistemico; sindrome emolitica uremica; corea di Sydenham; herpes gestazionale; perdita di udito dovuta a otosclerosi; angioedema (ereditario).

Ogni compressa bianca attiva contiene 17,50 mg di lattosio anidro e ogni compressa verde placebo contiene 55,50 mg di lattosio monoidrato. Le pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Esami/visite mediche

Prima di iniziare o ri-iniziare l'uso di Slinda si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Deve essere misurata la pressione arteriosa e deve essere effettuato un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi su linee guida pratiche stabilite e devono essere adattate alla singola donna.

Le donne devono essere informate che i contraccettivi orali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

Variazioni nel ciclo mestruale

Possono presentarsi interruzioni del ciclo mestruale durante l'uso di contraccettivi ormonali che inibiscono l'ovulazione, compresa Slinda (vedere paragrafo 5.1).

In caso di sanguinamento frequente e irregolare si deve prendere in considerazione un altro metodo contraccettivo. Se i sintomi dovessero persistere, si deve escludere una causa organica. La gestione

dell'amenorrea durante il trattamento dipende dal fatto che le compresse siano state assunte o meno conformemente alle istruzioni e può includere un test di gravidanza.

In caso di gravidanza il trattamento deve essere interrotto.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia dei preparati a base di solo progestinico può essere ridotta ad esempio nel caso in cui vengano dimenticate delle compresse (vedere paragrafo 4.2), in caso di disturbi gastrointestinali (vedere paragrafo 4.2) o di assunzione concomitante di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Analisi di laboratorio

L'uso di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcune analisi di laboratorio, tra cui parametri biochimici relativi a funzionalità epatica, tiroidea, surrenale e renale, livelli sierici di proteine (di trasporto), ad esempio la globulina legante i corticosteroidi e frazioni lipidiche/lipoproteiche, parametri del metabolismo dei carboidrati e parametri della coagulazione e della fibrinolisi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Influenza di altri medicinali su Slinda

Possono verificarsi interazioni fra Slinda e altri farmaci che inducono enzimi microsomiali. Queste possono portare a un'aumentata clearance degli ormoni sessuali e possono determinare la comparsa di metrorragia da interruzione e/o il fallimento del contraccettivo.

Gestione

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento. La massima induzione enzimatica viene osservata generalmente entro poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia farmacologica, l'induzione enzimatica può essere mantenuta per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne in trattamento con farmaci induttori enzimatici devono usare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta al preparato a base di solo progestinico. Il metodo di barriera deve essere usato per tutto il tempo della terapia farmacologica concomitante e per 28 giorni dopo il suo termine.

Se la terapia farmacologica si protrae oltre la fine delle compresse attive della confezione di preparato a base di solo progestinico, le compresse placebo devono essere eliminate e si deve iniziare subito la confezione successiva del preparato a base di solo progestinico.

Trattamento a lungo termine

Alle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi induttori enzimatici si consiglia di usare un altro metodo contraccettivo affidabile e non-ormonale.

Le seguenti interazioni sono state riportate in letteratura (prevalentemente con contraccettivi combinati, ma occasionalmente anche con pillole a base di solo progestinico).

Sostanze che aumentano la clearance di ormoni contraccettivi (efficacia contraccettiva ridotta da induzione enzimatica) per esempio:

Barbiturici, bosentan, carbamazepina, fenitoina, primidone, rifampicina, e farmaci per l'HIV ritonavir, nevirapina ed efavirenz e forse anche felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato e prodotti contenenti il rimedio erboristico Erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*).

Sostanze con effetti variabili sulla clearance di ormoni contraccettivi:

Quando vengono somministrate contemporaneamente a ormoni sessuali, molte combinazioni di inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir, nelfinavir) e inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. nevirapina, efavirenz) e/o combinazioni con farmaci per il virus dell'epatite C (HCV) (ad es. boceprevir, telaprevir) possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche di progestinici. L'effetto netto di questi cambiamenti in alcuni casi può essere clinicamente rilevante.

Pertanto, le informazioni sulla prescrizione di medicinali concomitanti contro HIV/HCV devono essere consultate per identificare potenziali interazioni e ogni relativa raccomandazione. In caso di dubbio, le donne in terapia con inibitori della proteasi o inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa devono utilizzare un metodo contraccettivo di barriera supplementare.

Sostanze che diminuiscono la clearance degli ormoni contraccettivi (inibitori enzimatici):

La rilevanza clinica di potenziali interazioni con gli inibitori enzimatici rimane sconosciuta.

La somministrazione concomitante di potenti o moderati inibitori del CYP3A4 come antifungini azolici (ad es. fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo), verapamil, macrolidi (ad es. claritromicina, eritromicina), diltiazem e succo di pompelmo può aumentare le concentrazioni plasmatiche del progestinico.

In uno studio a dose multipla per valutare la somministrazione concomitante (10 giorni) del ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4, con due preparazioni ormonali contenenti drospirenone (drospirenone 3 mg + estradiolo 1,5 mg e drospirenone 3 mg + etinilestradiolo 0,02 mg) l'AUC (0-24 ore) del drospirenone era aumentata rispettivamente di 2,3 e 2,7 volte.

Effetti di Slinda su altri medicinali

I contraccettivi ormonali possono influenzare il metabolismo di alcuni altri principi attivi. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad es. ciclosporina) o diminuire (ad es. lamotrigina).

Sulla base di studi di interazione in vitro e in vivo su donne volontarie che usavano omeprazolo, simvastatina e midazolam come substrato marcatore, è improbabile un'interazione clinicamente rilevante del drospirenone con il metabolismo mediato dal citocromo P450 di altri principi attivi.

Interazioni farmacodinamiche

Nelle pazienti senza insufficienza renale i dati pubblicati non hanno mostrato effetti significativi sul potassio sierico a seguito di uso concomitante di drospirenone e ACE-inibitori o FANS. L'uso concomitante di Slinda e antagonisti dell'aldosterone o diuretici risparmiatori di potassio non è stato studiato. In questo caso, il potassio sierico deve essere testato durante il primo ciclo di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Slinda non deve essere usato in gravidanza.

Se si dovesse verificare una gravidanza durante l'uso di Slinda, l'ulteriore assunzione deve essere interrotta. Studi epidemiologici non hanno rivelato né un aumento del rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che avevano usato drospirenone prima della gravidanza, né un effetto teratogeno quando drospirenone è stato assunto inavvertitamente durante la gravidanza.

Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base di questi dati sugli animali, non si possono escludere effetti indesiderati dovuti all'azione ormonale del principio attivo.

Allattamento

Quantità trascurabili di drospirenone vengono escrete nel latte materno. La dose quotidiana di drospirenone nel bambino è <1% della dose materna. Quindi, alle dosi terapeutiche di Slinda non ci si attendono effetti su neonati/infanti allattati al seno. Sulla base dei dati disponibili Slinda può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Slinda è indicato per la prevenzione della gravidanza.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti con Slinda studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Nelle utilizzatrici di contraccettivi ormonali orali non sono stati osservati effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Variazioni nel flusso mestruale sono state reazioni avverse riportate frequentemente negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse riportate con maggiore frequenza negli studi clinici a lungo termine di più di 9 cicli di trattamento con Slinda (2700 donne) sono state acne (3,8%), metrorragia (2,9%), cefalea (2,7%) e dolore mammario (2,2%).

Tabella dell'elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse che sono state riportate negli studi clinici a breve e a lungo termine con Slinda sono elencate nella tabella sottostante.

Tutte le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$).

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA versione 17.1)	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni		Infezioni vaginali	
Tumori benigni, maligni e non specificati		Leiomioma uterino	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Disordini dell'appetito Iperkaliemia	
Disturbi psichiatrici	Alterazioni della libido Disturbi dell'umore	Sintomi di ansia Depressione Umore depresso	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	
Patologie dell'occhio			Intolleranza alle lenti a contatto
Patologie vascolari		Vampate di calore Ipertensione	
Patologie gastrointestinali	Nausea Dolore	Vomito Diarrea	

	addominale	Costipazione	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne	Alopecia Iperidrosi Rash cutanei Seborrea Prurito Dermatite	
Patologie renali e urinarie			Poliuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Fastidio mammario Metrorragia Emorragia vaginale Dismenorrea Mestruazioni irregolari	Amenorrea Disturbi mestruali Dolore pelvico Cisti ovariche Secchezza vulvovaginale Perdite genitali	Cisti mammaria Displasia della cervice Galattorrea Prurito vulvovaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento Edema periferico	
Esami diagnostici	Aumento del peso	Aumento delle transaminasi Aumento della bilirubina ematica Aumento della creatina-fosfochinasi ematica Aumento della gamma-glutamilttransferasi Ipertrigliceridemia	Diminuzione del peso

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti deleteri gravi da sovradosaggio. I sintomi che potrebbero verificarsi in questo caso sono nausea, vomito e leggero sanguinamento vaginale. Non esistono antidoti e il trattamento deve essere sintomatico.

Tuttavia, il drospirenone è un analogo dello spironolattone con proprietà antimineralecorticoidi. In caso di sovradosaggio si devono monitorare i livelli sierici di potassio e di sodio e i segni di acidosi metabolica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: contraccettivi ormonali per uso sistemico, progestinici

Codice ATC: G03AC10

Meccanismo d'azione

Slinda è una pillola a base di solo progestinico che contiene il progestinico drospirenone, derivato dallo spironolattone.

Alla dose terapeutica, il drospirenone possiede anche proprietà antiandrogene e lievi proprietà antimineralcorticoidi. Esso non ha attività estrogenica, glucocorticoide e antiglicocorticoide. Ciò conferisce al drospirenone un profilo farmacologico che somiglia molto a quello del progesterone naturale.

Vi sono indicazioni da studi clinici, secondo le quali, per contraccettivi ormonali combinati contenenti 3 mg di drospirenone e 0,02 mg di etinilestradiolo, le lievi proprietà antimineralcorticoidi determinerebbero un leggero effetto antimineralcorticoide.

Effetti farmacodinamici

L'effetto contraccettivo di Slinda viene ottenuto principalmente tramite l'inibizione dell'ovulazione. Il drospirenone presenta una marcata attività antigonadotropica inibendo la stimolazione follicolare e l'ovulazione sopprimendo l'ormone luteinizzante (LH). Inoltre, il drospirenone ha un effetto sulla cervice aumentando la viscosità del muco cervicale. Il drospirenone ha inoltre effetti progestinici sull'endometrio, che diventa più sottile.

Efficacia e sicurezza clinica

Il potenziale di inibizione dell'ovulazione di Slinda (drospirenone 4 mg non micronizzato somministrato giornalmente per 24 giorni) come riflesso dall'attività ovarica [crescita follicolare, concentrazioni sieriche di estradiolo endogeno e progesterone (punteggio di Hoogland)] paragonato a 0,075 mg di desogestrel somministrato giornalmente per 28 giorni nel corso di due cicli di trattamento è stato valutato in uno studio randomizzato, aperto di Fase II condotto su 60 giovani donne sane. Nel ciclo 1 non è stata osservata ovulazione in nessun trattamento, mentre nel ciclo 2 una ovulazione è stata osservata per Slinda e una per il gruppo trattato con 0,075 mg di desogestrel .

In uno studio di Fase II condotto su 130 donne, Slinda ha mantenuto l'inibizione dell'ovulazione nonostante quattro assunzioni programmate in ritardo di 24 ore ciascuna ai giorni 3, 6, 11 e 22.

In due studi clinici multicentrici europei di Fase III, uno a braccio singolo e uno controllato contro desogestrel 0,075 mg, 1596 donne sono state trattate per un numero da 9 a 13 cicli consecutivi con Slinda e 341 con desogestrel per 9 mesi. Nell'analisi aggregata di questi due studi sono stati calcolati i seguenti indici di Pearl:

Indice di Pearl (18-45 anni di età), insuccesso del metodo + errore della paziente: 0,73 (limite superiore di confidenza al 95% 1,43)

Indice di Pearl (18-35 anni di età), insuccesso del metodo + errore della paziente: 0,93 (limite superiore di confidenza al 95% 1,84)

In uno studio clinico multicentrico a braccio singolo di Fase III condotto in 39 siti negli USA, la popolazione per l'efficacia comprendeva 953 donne di età inferiore o uguale a 35 anni con 5547 cicli valutabili. Nel corso di questi cicli sono state riportate 17 (1,8 %) gravidanze (indipendentemente dalla conferma mediante test di gravidanza su urine e siero presso il sito dello studio) portando a un indice di Pearl (95% CI) di 4.0 (2,3, 6,4).

Profilo di sanguinamento

Il profilo di sanguinamento durante l'uso di Slinda è stato valutato in uno studio comparativo in doppio cieco di 9 mesi contro desogestrel 0,075 mg, usato continuamente.

L'insorgenza di una emorragia da sospensione (definita come un sanguinamento che inizia nel corso dei 4 giorni senza ormoni di Slinda e che dura fino a 8 giorni consecutivi) è stata più alta – insorgendo in meno del 40% - nel corso dei primi cicli e diminuiva con il tempo. Dopo 9 mesi di utilizzo, una emorragia da sospensione è stata registrata in meno del 20% delle pazienti.

Il numero medio dei giorni di sanguinamento/spotting nel gruppo trattato con Slinda contro il gruppo trattato con desogestrel nel corso dei cicli 2-4 è stato rispettivamente $13,1 \pm 13,0$ contro $16,9 \pm 16,9$. Il numero medio dei giorni di sanguinamento/spotting nel corso dei cicli 7-9 è stato rispettivamente $9,7 \pm 10,4$ vs $10,8 \pm 13,3$.

Nello stesso studio, la proporzione di soggetti senza qualsiasi sanguinamento/spotting (amenorrea) nel corso dei cicli 2-4 era 20,1% per Slinda e 13,5% per desogestrel. La proporzione di soggetti con amenorrea è aumentata nei cicli 7-9 a 26,7% per Slinda e a 32,1% nel gruppo desogestrel.

Il numero di soggetti con sanguinamento prolungato (>10 giorni consecutivi) per Slinda contro desogestrel è stato rispettivamente 18,1% e 26,1 % nel corso dei cicli 2-4 e rispettivamente 9,1% e 16,7%, nel corso dei cicli 7-9.

Il tasso di soggetti ritirati dallo studio a causa di eventi avversi collegati con il sanguinamento è stato del 3,3 % nel gruppo trattato con Slinda e del 6,6 % nel gruppo trattato con desogestrel.

Popolazione pediatrica

Uno studio di Fase III è stato condotto in Europa per valutare tollerabilità, sicurezza e accettabilità di Slinda. 103 adolescenti sono state incluse in una parte centrale di 6 cicli e 7 cicli aggiuntivi (fase di estensione) per un totale di 13 cicli; Slinda è stato ben tollerato e accettato dai soggetti.

Il profilo di sanguinamento con Slinda è stato valutato e i dati sono stati generalmente coerenti con quelli degli studi di Fase III nelle adulte. Slinda è stato associato a una diminuzione della percentuale di soggetti che nel tempo hanno avuto sanguinamento o spotting.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il drospirenone somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e quasi completamente. Le concentrazioni massime del principio attivo di Slinda nel plasma, pari a circa 28 ng/ml, sono raggiunte dopo 3-4 ore dall'ingestione singola. L'ingestione concomitante di cibo non ha effetti sull'assorbimento del drospirenone.

La farmacocinetica di Slinda dopo dose singola e ripetuta è stata studiata in confronto con il prodotto in commercio contenente 3 mg di drospirenone micronizzato in combinazione con etinilestradiolo. Dopo somministrazione di dose multipla, la biodisponibilità relativa di Slinda era 76,51 % per $AUC_{t,ss}$. Il tasso di accumulo espresso da Rac (AUC) era 1,9256 mentre era 2,7684 per il prodotto combinato. Questi risultati indicano che l'esposizione totale a drospirenone è inferiore per Slinda rispetto al prodotto in combinazione sul mercato in un ciclo di 28 giorni.

Distribuzione

Il drospirenone è legato all'albumina sierica fra il 95 % e il 97 % e non si lega alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) o alla globulina legante i corticosteroidi (CBG). Il volume di distribuzione apparente medio del drospirenone è di circa 4 l/kg.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale il drospirenone è ampiamente metabolizzato. I due principali metaboliti nel plasma non attivi farmacologicamente sono la forma acida del drospirenone, generata dall'apertura dell'anello lattonico, e il 4,5-diidro-drospirenone-3-solfato, entrambi formati senza coinvolgimento del sistema P450. Il drospirenone è anche soggetto a metabolismo ossidativo catalizzato da CYP3A4. In vitro, il drospirenone è in grado di inibire da debolmente a moderatamente gli enzimi CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 del citocromo P450.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale, i livelli plasmatici di drospirenone diminuiscono con una emivita terminale di 32 ore.

Il tasso di clearance metabolica del drospirenone nel siero è di $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Il drospirenone è escreto solo in tracce in forma immodificata. I metaboliti del drospirenone vengono escreti con le feci e le urine in rapporto di circa da 1,2 a 1,4.

Linearità/non linearità

La farmacocinetica del drospirenone orale è proporzionale alla dose in seguito a dosi singole comprese tra 1 e 10 mg

Condizioni allo stato stazionario

Durante un ciclo di trattamento, le concentrazioni massime allo stato stazionario di drospirenone nel siero, pari a circa 40 ng/ml, vengono raggiunte dopo circa 7 giorni di trattamento. I livelli plasmatici di drospirenone si accumulano secondo un fattore circa di 2 come conseguenza del rapporto tra emivita terminale e intervallo posologico.

Popolazioni particolari

Effetto della compromissione della funzione renale

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto della compromissione della funzione renale sulla farmacocinetica di Slinda. Tuttavia, i livelli allo stato stazionario in donne con lieve compromissione renale (clearance della creatinina CLcr, 50-80 ml/min) in trattamento con un contraccettivo orale combinato contenente drospirenone erano paragonabili a quelli di donne con funzionalità renale normale. I livelli di drospirenone nel siero sono in media del 37% più alti nelle donne con compromissione renale moderata (CLcr, 30 - 50 ml/min) rispetto a quelli delle donne con funzione renale normale. Il trattamento con drospirenone è stato anche ben tollerato dalle donne con compromissione renale da lieve a moderata. Il trattamento con drospirenone non mostra alcun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione sierica del potassio.

Effetto della compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto della patologia epatica sulla farmacocinetica di Slinda. Tuttavia, è possibile che gli ormoni steroidei vengano scarsamente metabolizzati in donne con funzionalità epatica compromessa.

In uno studio a dose singola in donne che assumevano un contraccettivo orale combinato contenente drospirenone, la clearance orale (CL/F) si è ridotta approssimativamente del 50% in volontarie con compromissione epatica moderata rispetto a quelle con funzione epatica normale. La riduzione della clearance del drospirenone osservata in volontarie con compromissione epatica moderata non si traduce in differenze apparenti in termini di concentrazioni sieriche di potassio. Anche in presenza di diabete e di concomitante trattamento con spironolattone (due fattori che possono predisporre un paziente a iperkaliemia) non si è osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio al di sopra del limite superiore dell'intervallo normale. Si può concludere che il drospirenone è ben tollerato in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Child-Pugh B).

Gruppi etnici

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica del drospirenone tra le donne giapponesi e quelle caucasiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali da laboratorio, gli effetti del drospirenone sono stati limitati a quelli associati all'azione farmacologica nota. In particolare, gli studi di tossicità sulla riproduzione hanno rivelato negli animali effetti embriotossici e fetotossici, ritenuti specie specifici. A livelli di esposizione superiori a quelli delle utilizzatrici di drospirenone, sono stati osservati effetti sulla differenziazione sessuale nei feti di ratto ma non di scimmia.

Gli studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che il drospirenone può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico poiché gli effetti riproduttivi nei pesci erano evidenti a 0,087 µg/l (LOEC). (Vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse bianche attive rivestite con film:

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Lattosio

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento:

Alcol Polivinilico

Biossido di titanio (E171)

Macrogol

Talco (E553b)

Compresse verdi placebo rivestite con film:

Nucleo della compressa:

Lattosio

Amido di mais

Povidone

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento:

Ipromellosa (E464)

Triacetina

Polisorbato 80 (E433)

Biossido di titanio (E171)

Indigotina lacca d'alluminio (E132)

Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente di PVC-PVDC/Alluminio contenente 28 compresse rivestite con film (24 compresse bianche attive rivestite con film e 4 compresse verdi placebo rivestite con film).

Confezioni: confezioni a calendario contenenti 1x28, 3x28, 6x28 e 13x28 compresse rivestite con film.

In aggiunta all'astuccio di cartone è inclusa una scatola di cartone per il blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente. (Vedere paragrafo 5.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Exeltis Healthcare S.L.

Av. Miralcampo 7 - Poligono Ind. Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares – Guadalajara

Spagna

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n° 047048018 - "4 mg compresse" 24 + 4 compresse in blister PVC/PVDC/AL con calendario

AIC n° 047048020 - "4 mg compresse" 3 x (24 + 4) compresse in blister PVC/PVDC/AL con calendario

AIC n° 047048032 - "4 mg compresse" 6 x (24 + 4) compresse in blister PVC/PVDC/AL con calendario

AIC n° 047048044 - "4 mg compresse" 13 x (24 + 4) compresse in blister PVC/PVDC/AL con calendario

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 febbraio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11 REGIME DI FORNITURA:

047048018 - "4 mg compresse" 24 + 4 compresse in blister PVC/PVDC/AL con calendario

RR – Medicinale soggetto a prescrizione medica

047048020 - "4 mg compresse" 3 x (24 + 4) compresse in blister PVC/PVDC/AL con calendario

RNR – Medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta

047048032 - "4 mg compresse" 6 x (24 + 4) compresse in blister PVC/PVDC/AL con calendario

RNR – Medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta

047048044 - "4 mg compresse" 13 x (24 + 4) compresse in blister PVC/PVDC/AL con calendario

RNR – Medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta

12 CLASSE DI RIMBORSABILITÀ

Cnn – Apposita sezione della classe di cui all'art. 8, comma 10, lettera c) della legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, denominata Classe C (nn)

13 PREZZO:

047048018 - "4 mg compresse" 24 + 4 compresse in blister PVC/PVDC/AL con calendario

16,90 euro

047048020 - "4 mg compresse" 3 x (24 + 4) compresse in blister PVC/PVDC/AL con calendario

48,27 euro

047048032 - "4 mg compresse" 6 x (24 + 4) compresse in blister PVC/PVDC/AL con calendario

Non in commercio

047048044 - "4 mg compresse" 13 x (24 + 4) compresse in blister PVC/PVDC/AL con calendario

Non in commercio