

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Slinda 4 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Comprimate filmate active de culoare albă:  
Fiecare comprimat conține drospirenonă 4 mg.

Comprimate filmate placebo de culoare verde:  
Comprimatul nu conține substanțe active.

#### Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat activ de culoare albă conține 17,5 mg de lactoză.

Fiecare comprimat filmat placebo de culoare verde conține 52,7 mg de lactoză (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, a se vedea pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimatul activ este rotund, de culoare albă, marcat cu litera „E” pe o față și cu litera „D” pe cealaltă față, cu diametrul de 5 mm.

Comprimatul placebo este rotund, de culoare verde, marcat cu litera „E” pe o față și cu cifra „4” pe cealaltă față, cu diametrul de 5 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Contracepție

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### **Cum trebuie administrat Slinda**

Un comprimat trebuie administrat zilnic timp de 28 de zile consecutive, un comprimat activ alb zilnic în primele 24 de zile și un comprimat inactiv verde zilnic în următoarele 4 zile. Comprimatele trebuie luate în fiecare zi, la aproximativ același moment al zilei, astfel încât intervalul dintre două comprimate să fie întotdeauna de 24 de ore. Comprimatele trebuie luate în ordinea indicată pe blister. Sunt disponibile etichete autocolante cu cele 7 zile ale săptămânii. Femeia trebuie să aleagă eticheta corespunzătoare zilei în care începe să utilizeze comprimatele și să o lipească pe blister.

Primul comprimat al tratamentului trebuie luat în prima zi de sângerare menstruală. După aceea, administrarea comprimatului este continuă. Un ambalaj ulterior este început imediat după terminarea ambalajului anterior, fără o întrerupere a administrării zilnice de comprimate.

### **Cum se începe administrarea Slinda**

*În cazul în care nu s-a utilizat anterior contracepție hormonală (în ultima lună)*

Administrarea comprimatelor trebuie să înceapă în ziua 1 a ciclului menstrual natural al femeii (adică în prima zi a sângerării menstruale). În acest caz, nu sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare.

*După avort în primul trimestru de sarcină*

După avort în primul trimestru de sarcină, se recomandă începerea tratamentului cu Slinda imediat după ce avortul a avut loc. În acest caz, nu este necesară utilizarea unei metode contraceptive suplimentare.

*După naștere sau un avort în al doilea trimestru de sarcină*

Se recomandă ca tratamentul contraceptiv cu Slinda să înceapă între 21 și 28 de zile după naștere sau după avortul din al doilea trimestru de sarcină. Dacă tratamentul contraceptiv cu Slinda este inițiat mai târziu, dar înainte de revenirea menstruației, sarcina trebuie exclusă și trebuie utilizată o metodă contraceptivă suplimentară în prima săptămână.

Pentru femeile care alăptează a se vedea pct. 4.6.

*În cazul în care se trece de la un CHC (contraceptiv oral combinat (COC), inel vaginal sau platură transdermic)*

Femeia trebuie să înceapă tratamentul cu Slinda, de preferință în ziua următoare ultimei tablete active (ultima tabletă care conține substanțele active) de COC anterior sau în ziua îndepărtării inelului vaginal sau a platurii transdermic. În aceste cazuri, nu este necesară utilizarea unui contraceptiv suplimentar.

De asemenea, femeia poate începe tratamentul cu Slinda cel târziu în ziua următoare intervalului obișnuit fără comprimate, fără inel, fără platură sau placebo al contraceptivului hormonal combinat anterior, dar în primele 7 zile de administrare a comprimatului se recomandă o metodă de barieră suplimentară.

*În cazul în care se trece de la o metodă contraceptivă numai cu progestativ (comprimat care conține numai progestativ, soluții injectabile, implant) sau de la un sistem intrauterin (SIU) cu eliberare de progestativ*

Femeia poate trece în orice zi de la un alt POP și ar trebui să înceapă Slinda a doua zi după, în termen de 24 de ore de la întreruperea POP anterior. O femeie poate trece de la un implant sau după îndepărtarea IUS în aceeași zi în care implantul sau IUS este îndepărtat. O femeie poate trece de la utilizarea unui contraceptiv injectabil și trebuie să înceapă tratamentul cu Slinda în ziua în care trebuia să aibă loc următoarea injecție. În aceste cazuri, nu este necesară utilizarea unui contraceptiv suplimentar.

### **Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise**

Comprimatele trebuie luate la fiecare 24 de ore. Dacă femeia a întârziat cu mai puțin de 24 de ore în administrarea oricărui comprimat activ, protecția contraceptivă nu este redusă. Femeia trebuie să ia comprimatul imediat ce își aduce aminte și trebuie să ia următoarele comprimate la ora obișnuită.

Dacă femeia întârzie mai mult de 24 de ore cu administrarea oricărui comprimat activ alb, protecția contraceptivă poate fi redusă și trebuie luată în considerare utilizarea unei metode de barieră, cum ar fi prezervativul, pentru următoarele 7 zile. Comprimatul uitat trebuie luat de îndată ce își amintește, chiar

dacă acest lucru înseamnă să ia două comprimate în același timp. Ea va continua apoi să își ia comprimatele la ora obișnuită.

Dacă comprimatele au fost omise în prima săptămână după inițierea Slinda și actul sexual a avut loc în săptămâna anterioară omiterii comprimatelor, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini.

Dacă comprimatele au fost omise în a treia săptămână de administrare a comprimatului, riscul unei protecții reduse este iminent din cauza viitorului interval fără hormoni de 4 zile. Cu toate acestea, prin modificarea programului de administrare a comprimatelor, poate fi prevenită reducerea protecției contraceptive. Utilizatoarea trebuie să ia ultimul comprimat omis de îndată ce își amintește, chiar dacă acest lucru înseamnă să ia două comprimate în același timp. Ea va continua apoi să își ia comprimatele la ora obișnuită. Femeia este sfătuită să nu ia comprimatele placebo și să treacă direct la următorul blister activ.

Tabletele placebo (verzi) omise pot fi ignorate. Cu toate acestea, acestea trebuie aruncate pentru a evita prelungirea neintenționată a intervalului dintre administrarea comprimatelor active.

#### *Recomandări în cazul tulburărilor gastro-intestinale*

În caz de tulburări gastro-intestinale severe (de exemplu vărsături sau diaree), absorbția poate să nu fie completă și trebuie utilizate măsuri de contracepție suplimentare.

În caz de vărsături sau diaree în decurs de 3-4 ore după administrarea comprimatului, trebuie utilizat un alt comprimat (de înlocuire) cât mai curând posibil. Noul comprimat trebuie administrat, dacă este posibil, în mai puțin de 24 ore față de ora obișnuită de administrare a comprimatului. În cazul în care se omite administrarea comprimatului timp de mai mult de 24 ore, se aplică recomandările prezentate la pct. 4.2, „Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise”. Dacă pacienta nu vrea să modifice schema uzuală de administrare a comprimatelor, trebuie să utilizeze comprimate din alt blister.

### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea Slinda au fost stabilite la femeile de vârstă reproductivă. Se preconizează că siguranța și eficacitatea vor fi aceleași pentru adolescenții post-pubertari cu vârsta sub 18 ani și pentru utilizatorii cu vârsta de 18 ani și peste. Utilizarea acestui medicament înainte de menarha nu este indicată.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

Contraceptivele numai cu progestativ (POC), cum ar fi Slinda, nu trebuie utilizate în prezența niciuneia dintre afecțiunile enumerate mai jos. În cazul în care oricare dintre afecțiuni apare pentru prima dată în timpul utilizării Slinda, medicamentul trebuie întrerupt imediat.

- Afecțiune tromboembolică venoasă activă.
- Afecțiuni hepatice severe prezente sau în antecedente, atât timp cât funcția hepatică nu a revenit în limita valorilor normale.
- Insuficiență renală severă sau insuficiență renală acută.
- Tumori maligne dependente de hormonii sexuali cunoscute sau suspectate.
- Sângerări vaginale de etiologie necunoscută.
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Dacă oricare dintre situațiile/ factorii de risc menționați mai jos sunt prezenți, trebuie evaluate beneficiile utilizării Slinda față de posibilele riscuri pentru fiecare femeie și discutate cu aceasta înainte ca ea să decidă să utilizeze Slinda. În caz de agravare, exacerbare sau prima apariție a oricăreia dintre aceste

afecțiuni, femeia trebuie să contacteze medicul. Medicul trebuie să decidă apoi dacă utilizarea Slinda trebuie întreruptă.

#### *Hiperkaliemie*

Drospirenona este un antagonist aldosteronului cu proprietăți de economisire a potasiului. În majoritatea cazurilor, nu este de așteptat o creștere a nivelului de potasiu. Cu toate acestea, se recomandă verificarea concentrațiilor plasmatice ale potasiului în timpul primului ciclu de tratament la femeile care prezintă insuficiență renală și concentrații plasmatice ale potasiului înainte de tratament în intervalul de referință superior și în timpul utilizării concomitente a medicamentelor care economisesc potasiul (vezi pct. 4.5).

#### *Tulburări de circulație*

Din studiile epidemiologice există puține dovezi pentru o asociere între medicamentele numai cu progestativ și un risc crescut de infarct miocardic sau tromboembolism cerebral. Mai degrabă, riscul de evenimente cardiovasculare și cerebrale este legat de creșterea vârstei, hipertensiune arterială și fumat. La femeile cu hipertensiune arterială, riscul de accident vascular cerebral poate fi ușor crescut de medicamentele care conțin doar progestogen.

Deși nu sunt semnificative din punct de vedere statistic, unele studii indică faptul că poate exista un risc ușor crescut de tromboembolism venos (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară) asociat cu utilizarea preparatelor numai cu progestativ. Factorii de risc general recunoscuți pentru tromboembolismul venos (TEV) includ un istoric personal sau familial pozitiv (TEV la un frate/soră sau părinte la o vârstă relativ fragedă), vârstă, obezitate, imobilizare prelungită, intervenții chirurgicale majore sau traume majore.

Tratamentul trebuie întrerupt imediat dacă există simptome ale unui eveniment trombotic arterial sau venos sau suspiciune de apariție a acestuia și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Slinda în caz de imobilizare prelungită din cauza unei intervenții chirurgicale sau a unei boli.

#### *Metabolismul osoasă*

Tratamentul cu Slinda duce la scăderea concentrațiilor serice de estradiol, până la un nivel corespunzător fazei foliculare timpurii. În prezent, nu se cunoaște dacă scăderea concentrațiilor serice de estradiol poate avea un efect relevant clinic asupra densității minerale osoase. Pierderea densității minerale osoase reprezintă o preocupare deosebită în timpul adolescenței și al maturității timpurii, o perioadă critică de acrecție osoasă. Nu se cunoaște dacă scăderea densității minerale osoase la această populație va reduce masa osoasă maximă și va crește riscul de fractură mai târziu în viață.

#### *Cancer mamar*

O meta-analiză a 54 de studii epidemiologice a raportat o creștere ușoară a riscului relativ (RR = 1,24) de diagnostic al cancerului de sân la femeile care utilizează în prezent contraceptive orale (CO), în special medicamente ce conțin estrogen și progestogen. Riscul crescut dispare gradat în decurs de 10 ani de la încetarea utilizării contraceptivelor orale combinate (COC). Deoarece cancerul de sân este rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, numărul suplimentar de cazuri diagnosticate la utilizatoarele actuale sau recente de contraceptive orale combinate (COC) este redus în raport cu riscul general de cancer mamar. Aceste studii nu oferă dovezi pentru cauzalitate. Modelul observat de creștere a riscului poate fi datorat diagnosticării precoce a cancerului mamar la utilizatoarele de COC, efectelor biologice ale COC sau combinării celor două. Cancerelor de sân diagnosticate la utilizatorii de CO tind să fie mai puțin avansate din punct de vedere clinic decât cancerelor diagnosticate la cei care nu au folosit niciodată CO.

Riscul de a avea cancer de sân diagnosticat la utilizatoarele de medicamente numai cu progestogen este probabil de o magnitudine similară cu cea asociată cu COC. Cu toate acestea, pentru medicamentele numai cu progestogen, dovezile se bazează pe populații mult mai mici de utilizatori și, prin urmare, sunt mai puțin concludente decât cele pentru COC.

#### *Alte tumori*

În cazuri rare, au fost raportate tumori hepatice benigne și, chiar mai rar, tumori hepatice maligne la utilizatoarele de contraceptive hormonale combinate. În cazuri izolate, aceste tumori au dus la hemoragii intraabdominale care au pus viața în pericol. De aceea, o tumoră hepatică trebuie luată în considerare la

diagnosticul diferențial atunci când apar dureri în abdomenul superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intraabdominală.

#### *Sarcina ectopică*

Protecția cu medicamente tradiționale numai cu progestogen împotriva sarcinilor ectopice nu este la fel de bună ca în cazul contraceptivelor orale combinate, care a fost asociată cu apariția frecventă a ovulațiilor în timpul utilizării medicamentelor numai cu progestogen. În ciuda faptului că Slinda inhibă în mod constant ovulația, sarcina ectopică trebuie luată în considerare în diagnosticul diferențial dacă femeia prezintă amenoree sau durere abdominală.

#### *Funcția hepatică*

Se întrerupe tratamentul cu Slinda dacă apare icter. Hormonii steroizi pot fi slab metabolizați la pacienții cu insuficiență hepatică. Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot necesita întreruperea utilizării Slinda până când markerii funcției hepatice revin la normal și cauzalitatea Slinda a fost exclusă.

#### *Diabetul zaharat*

Deși progestativele pot avea un efect asupra rezistenței periferice la insulină și a toleranței la glucoză, nu există dovezi privind necesitatea modificării regimului terapeutic la diabeticii care utilizează POP, cum ar fi Slinda. Cu toate acestea, pacienții diabetici trebuie monitorizați cu atenție în primele luni de utilizare. O atenție deosebită trebuie acordată pacienților diabetici cu afectare vasculară.

#### *Alte afecțiuni*

Dacă apare o hipertensiune arterială susținută în timpul utilizării Slinda sau dacă o creștere semnificativă a tensiunii arteriale nu răspunde în mod adecvat la terapia antihipertensivă, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Slinda.

Ca și în cazul oricărui alt contraceptiv hormonal, cloasma poate apărea ocazional, în special la femeile cu antecedente de cloasmă gravidară. Femeile cu tendință la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau la radiații ultraviolete în timpul tratamentului cu Slinda.

Starea depresivă și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportamentul suicidal și suicid. Femeile trebuie sfătuite să contacteze medicul în caz de modificări ale dispoziției și simptome depresive, care apar la scurt timp după inițierea tratamentului.

Următoarele afecțiuni au fost raportate atât în timpul sarcinii, cât și în timpul utilizării steroizilor sexuali, dar nu a fost stabilită o asociere cu utilizarea progestativelor: icter și/sau prurit legate de colestază; formarea de calculi biliari; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coreea Sydenham; herpes gestațional; pierderea auzului legată de otoscleroză; angioedem (ereditar).

Fiecare comprimat activ alb conține lactoză 17,50 mg și fiecare comprimat placebo verde conține lactoză 52,7 mg (sub formă de monohidrat). Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### *Consult medical/examene medicale*

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării Slinda, trebuie efectuată o anamneză completă (incluzând antecedentele heredocolaterale) și trebuie exclusă prezența unei sarcini. Trebuie măsurată tensiunea arterială și trebuie efectuat un examen fizic, ghidat de contraindicații (vezi pct. 4.3) și atenționări (vezi pct. 4.4). De asemenea, femeia trebuie instruită să citească cu atenție prospectul și să respecte recomandările furnizate. Frecvența și natura examinărilor trebuie să se bazeze pe recomandările din ghidurile terapeutice în vigoare și să fie adaptate pentru fiecare femeie în parte.

Femeile trebuie informate că medicamentele contraceptive hormonale nu oferă protecție împotriva infecției cu HIV (SIDA) și a altor boli cu transmitere sexuală.

### *Modificări ale modelului de sângerare menstruală*

În timpul utilizării contraceptivelor hormonale care inhibă ovulația, inclusiv Slinda, poate apărea întreruperea ciclului menstrual, (vezi pct. 5.1).

Dacă sângerarea este foarte frecventă și neregulată, trebuie luată în considerare o altă metodă contraceptivă. Dacă simptomele persistă, trebuie exclusă o cauză organică. Gestionarea amenoreei în timpul tratamentului depinde de faptul dacă comprimatele au fost luate sau nu în conformitate cu instrucțiunile și poate include un test de sarcină.

Tratamentul trebuie oprit dacă apare o sarcină.

### *Eficacitate redusă*

Eficacitatea POP poate fi redusă, de exemplu, în cazul comprimatelor omise (vezi pct. 4.2), al tulburărilor gastro-intestinale (vezi pct. 4.2) sau al medicației concomitente (vezi pct. 4.5).

### *Analize de laborator*

Utilizarea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele anumitor analize de laborator, inclusiv parametrii biochimici ai funcției hepatice, tiroidiene, suprarenale și renale, valorile plasmatiche ale proteinelor (transportoare), de exemplu, globulina care leagă corticosteroizii (CBG) și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului glucidic și parametrii coagulării și fibrinolizei.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### *Efectele altor medicamente asupra Slinda*

Pot apărea interacțiuni între Slinda și alte medicamente care induc enzime microzomale. Acest lucru poate duce la creșterea clearance-ului hormonilor sexuali și poate duce la sângerări recurente și/sau eșec contraceptiv.

### *Abordarea terapeutică*

Inducția enzimatică poate fi observată deja după câteva zile de tratament. În general, inducția enzimatică maximă este observată în decurs de câteva săptămâni. După întreruperea administrării medicamentului, inducția enzimatică se poate menține aproximativ 4 săptămâni.

### *Tratamentul pe termen scurt*

Femeile aflate în tratament cu medicamente care induc enzime trebuie să utilizeze temporar o metodă de barieră sau o altă metodă de contracepție în plus față de POP. Metoda de barieră trebuie utilizată pe toată durata tratamentului medicamentos concomitent și timp de 28 de zile după întreruperea acestuia.

Dacă terapia medicamentoasă depășește finalul administrării comprimatelor active din pachetul POP, comprimatele placebo trebuie aruncate, iar următorul pachet POP trebuie început imediat.

### *Tratamentul pe termen lung*

Pentru femeile cărora li se administrează un tratament pe termen lung cu substanțe active cu efect inductor asupra enzimelor hepatice se recomandă utilizarea unei alte metode contraceptive, non-hormonale, sigure.

Următoarele interacțiuni au fost raportate în literatura de specialitate ((în principal cu contraceptivele combinate, dar ocazional și cu medicamentele numai cu progestogen).

### *Medicamente care determină creșterea clearance-ului CHC (prin inducție enzimatică), de exemplu:*

Barbiturice, bosentan, carbamazepină, fenitoină, primidonă, rifampicină și medicamentele împotriva infecției cu HIV (de exemplu: ritonavir, nevirapină și efavirenz) și, de asemenea, posibil: felbamaf, griseofulvină, oxcarbazepină, topiramaf și preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

### *Medicamente care au efecte variabile asupra clearance-ului CHC:*

Atunci când se administrează concomitent cu hormoni sexuali, multe combinații de inhibitori de protează HIV (de exemplu, ritonavir, nelfinavir) și inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (de exemplu, nevirapină, efavirenz) și/sau combinații cu medicamente împotriva virusului hepatitei C (VHC) (de exemplu, boceprevir, telaprevir) pot crește sau scădea concentrațiile plasmatice ale progestinelor. În unele cazuri, efectul concret al acestor modificări poate fi relevant clinic.

Ca urmare, trebuie consultate informațiile de prescriere ale medicamentelor administrate concomitent pentru tratarea HIV/HVC, pentru a identifica interacțiunile posibile și orice recomandări legate de acestea. Dacă există vreun dubiu, femeile la care se administrează tratament cu inhibitori ai proteazei sau cu inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă suplimentară de barieră.

*Medicamente care determină reducerea clearance-ului CHC (inhibitori enzimatici):*

Relevanța clinică a interacțiunilor posibile cu inhibitorii enzimatici rămâne necunoscută.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4, cum ar fi antifungicele azolice (de exemplu, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil, macrolide (de exemplu, claritromicină, eritromicină), diltiazem și sucul de grapefruit poate crește concentrațiile plasmatice ale progestogenului.

Într-un studiu cu doze multiple care a evaluat administrarea zilnică (10 zile) a inhibitorului puternic al CYP3A4 ketoconazol cu două preparate hormonale care conțin drospirenonă (drospirenonă 3 mg + estradiol 1,5 mg și drospirenonă 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg), ASC (0-24h) a drospirenonei a crescut de 2,3 ori și, respectiv, de 2,7 ori.

*Efectele Slinda asupra altor medicamente*

Contraceptivele hormonale pot influența metabolizarea anumitor substanțe active. Astfel, concentrația plasmatică și tisulară a acestora poate crește (de exemplu ciclosporina) sau poate scădea (de exemplu lamotrigina).

Pe baza studiilor in vitro și a studiilor de interacțiune in vivo la voluntari de sex feminin care utilizează omeprazol, simvastatină și midazolam ca substrat marker, este puțin probabilă o interacțiune relevantă clinic a drospirenonei cu metabolismul mediat de citocromul P450 al altor substanțe active.

*Interacțiuni farmacodinamice*

Datele publicate nu au arătat un efect semnificativ asupra potasiului seric după utilizarea concomitentă a drospirenonei și a inhibitorilor ECA sau a AINS la pacienții fără insuficiență renală. Utilizarea concomitentă a Slinda cu antagoniști de aldosteron sau diuretice care economisesc potasiu nu a fost studiată. În acest caz, potasiul seric trebuie testat în timpul primului ciclu de tratament (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Administrarea Slinda nu este indicată în timpul sarcinii.

Dacă sarcina apare în timpul administrării Slinda, administrarea trebuie întreruptă imediat.

Studiile epidemiologice nu au evidențiat nici un risc crescut de malformații congenitale la copiii născuți de femei care au utilizat drospirenonă înainte de sarcină, nici un efect teratogen atunci când drospirenona a fost administrată accidental în timpul sarcinii.

Studiile efectuate la animal au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere a (vezi pct. 5.3). Pe baza acestor date obținute la animale, nu pot fi excluse efectele adverse determinate de acțiunea hormonală a substanțelor active.

### Alăptarea

Cantități neglijabile de drospirenonă sunt excretate în laptele matern. Doza zilnică de drospirenonă la copil este <1% din doza maternă. Astfel, la dozele terapeutice de Slinda, nu se anticipează efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați. Pe baza datelor disponibile, Slinda poate fi utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Slinda este indicat pentru prevenirea sarcinii.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii cu Slinda privind influența asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Nu s-au observat efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje la utilizatorii de contraceptive hormonale orale.

## **4.8 Reacții adverse**

Modificările modelului de sângerare au fost o reacție adversă raportată frecvent în studiile clinice (vezi pct. 5.1).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în studiile clinice pe termen lung cu mai mult de 9 cicluri de tratament cu <drospirenone> (2.700 de femei) au fost acneea (3,8%), metroragia (2,9%), cefaleea (2,7%) și durerea mamară (2,2%).

### ***Lista tabelară a reacțiilor adverse***

Reacțiile adverse care au fost raportate în studiile clinice pe termen scurt și lung cu Slinda sunt enumerate în tabelul de mai jos.

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe, și în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ) și rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ).

<b>Clasificarea pe parate, sisteme și organe (MedDRA versiunea 17.1)</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
Infecții și infestări		Infecții vaginale	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Leiomiom uterin	
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie	
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate	
Tulburări metabolice și de nutriție		Tulburări ale apetitului alimentar Hiperkaliemie	
Tulburări psihice	Tulburări ale libidoului	Simptome de anxietate Depresie Stare depresivă	

	Tulburări ale dispoziției		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală	
Tulburări oculare			Intoleranță la lentile de contact
Tulburări vasculare		Bufeuri Hipertensiune	
Tulburări gastro-intestinale	Greață Dureri abdominale	Vărsături Diaree Constipație	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee	Alopecie Hiperhidroză Eczemă Seboree Prurit Dermatită	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Poliurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disconfort mamar Metroragie Hemoragie vaginală Dismenoree Sângerare de întrerupere anormală	Amenoree Tulburări menstruale Durere inghinală Chist ovarian Uscăciune vulvovaginală Scurgeri din vagin	Chist mamar Displazii cervicale Galactoree  Prurit vulvo- vaginal
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate Edem periferic	
Investigații diagnostice	1% dintre pacienți	Creșterea valorilor transaminazelor hepatice Bilirubinemie sanguină crescută Creșterea fosfatazei alcaline sanguine Creștere a concentrațiilor plasmatiche ale gama-glutamil transferazei Concentrații plasmatiche crescute ale trigliceridelor	Scădere ponderală

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate efecte dăunătoare grave cauzate de supradozaj. Simptomele care pot apărea sunt greață, vărsături și sângerări vaginale ușoare. Nu există antidoturi, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic.

Cu toate acestea, drospirenona este un analog de spironolactonă care are proprietăți antiminerolocorticoide. Potasiul și sodiul seric și dovezile de acidoză metabolică trebuie monitorizate în caz de supradozaj.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Contraceptive hormonale de uz sistemic, progestative, codul ATC: G03AC10

#### Mecanism de acțiune

Slinda este un medicament numai cu progestogen care conține progestogenul drospirenonă, derivat din spironolactonă.

Într-o doză terapeutică, drospirenona are, de asemenea, proprietăți antiandrogenice și antiminerolocorticoide ușoare. Nu are activitate estrogenică, glucocorticoidă și antiglucocorticoidă. Acestea conferă drospirenonei un profil farmacologic foarte asemănător cu cel al progesteronului natural.

Există indicații din studiile clinice că pentru contraceptivele hormonale combinate care conțin 3 mg drospirenonă și 0,02 mg etinilestradiol, proprietățile antiminerolocorticoide ușoare duc la un efect antiminerolocorticoid ușor.

#### Efecte farmacodinamice

Efectul contraceptiv al Slinda se realizează în principal prin inhibarea ovulației. Drospirenona prezintă o activitate antigonadotropică puternică care inhibă stimularea foliculară și ovulația prin suprimarea hormonului luteinizant (LH). În plus, drospirenona are un efect asupra colului uterin, crescând vâscozitatea mucusului cervical. Drospirenona exercită, de asemenea, efecte progestative asupra endometrului, care devine mai subțire.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Potențialul de inhibare a ovulației al Slinda (drospirenonă 4 mg nemiconizată administrată zilnic timp de 24 de zile), reflectat de activitatea ovariană [creșterea foliculară, concentrațiile serice endogene de estradiol și progesteron (scorul Hoogland)] în comparație cu 0,075 mg de desogestrel administrat zilnic timp de 28 de zile pe parcursul a două cicluri de tratament, a fost evaluat într-un studiu randomizat, deschis, de fază II, efectuat la 60 de femei tinere sănătoase. În ciclul 1, nu s-a observat ovulație în niciunul dintre tratamente, în timp ce o ovulație a fost observată pentru Slinda și una pentru 0,075 mg de grup de desogestrel în ciclul 2.

Într-un studiu de fază II efectuat la 130 de femei, Slinda a menținut inhibarea ovulației, în ciuda a patru doze fixe programate întârziate de 24 de ore fiecare în zilele 3, 6, 11 și 22.

În două studii clinice europene multicentrice de fază III, un studiu cu un singur braț și un studiu controlat față de desogestrel 0,075 mg, 1596 de femei au fost tratate timp de 9 până la 13 cicluri consecutive cu Slinda și 341 cu desogestrel timp de 9 luni. În analiza cumulată a acestor două studii au fost calculați următorii indici Pearl:

Indice Pearl (18-45 ani), eșec utilizator + metodă: 0,73 (limita superioară 95% interval de încredere 1,43)

Indice Pearl (18-35 ani), eșec utilizator + metodă: 0,93 (limita superioară 95% interval de încredere 1,84)

Într-un studiu clinic de fază III, multicentric, cu un singur braț, desfășurat în 39 de locații din SUA, populația de eficacitate a constat din 953 de femei cu vârsta  $\leq 35$  de ani, cu 5 547 de cicluri evaluabile. În timpul acestor cicluri, au fost raportate 17 sarcini (1,8%), indiferent de confirmarea prin teste de sarcină urinare și serice la centrul de studiu, ceea ce a condus la un indice Pearl (Î 95%) de 4,0 (2,3; 6,4).

#### *Tiparul hemoragiilor*

Tiparul de sângerare în timpul utilizării Slinda a fost evaluat într-un studiu comparativ, dublu-orb, de 9 luni comparativ cu desogestrel 0,075 mg, utilizat continuu.

Apariția unei sângerări de întrerupere (definită ca o sângerare care începe în timpul celor 4 zile fără hormoni de Slinda, care durează până la 8 zile consecutive) a fost cea mai mare – apărută la mai puțin de 40% - în timpul primelor cicluri și a scăzut în timp. După 9 luni de utilizare, a fost înregistrată o sângerare de întrerupere la mai puțin de 20% dintre utilizatori.

Numărul mediu de zile de sângerare/pătare (spotting) în grupul Slinda față de grupul desogestrel în timpul ciclurilor 2-4 a fost de  $13,1 \pm 13,0$  față de  $16,9 \pm 16,9$ , respectiv. Numărul mediu de zile de sângerare/pătare în timpul ciclurilor 7-9 a fost de  $9,7 \pm 10,4$  față de  $10,8 \pm 13,3$ .

În același studiu, proporția subiecților fără sângerări/pete (amenoree) în timpul ciclurilor 2-4 a fost de 20,1% pentru Slinda și 13,5% pentru desogestrel. Proporția subiecților cu amenoree a crescut în ciclurile 7-9 până la 26,7% pentru Slinda și la 32,1% în grupul cu desogestrel.

Numărul de subiecți cu sângerare prelungită ( $>10$  zile consecutive) pentru Slinda comparativ cu desogestrel a fost de 18,1% și, respectiv, 26,1%, în timpul ciclurilor 2-4 și 9,1% și, respectiv, 16,7%, în timpul ciclurilor 7-9.

Rata subiecților care s-au retras din studiu din cauza evenimentelor adverse legate de sângerare a fost de 3,3% în grupul Slinda și de 6,6% în grupul desogestrel.

#### Copii și adolescenți

Un studiu de fază III a fost efectuat în Europa pentru a evalua tolerabilitatea, siguranța și acceptabilitatea Slinda. 103 adolescenți au fost incluși într-o parte de bază de 6 cicluri și 7 cicluri suplimentare (faza de extensie) pentru un total de 13 cicluri, Slinda a fost bine tolerată și acceptată de subiecți.

A fost evaluat modelul de sângerare cu Slinda, iar datele au fost, în general, în concordanță cu cele din studiile de fază 3 la adulți. Slinda a fost asociată cu o scădere a procentului de subiecți care au prezentat sângerări sau pete (spotting) în timp.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Drospirenona administrată oral este absorbită rapid și aproape complet. Concentrațiile maxime ale substanței active Slinda în plasmă de aproximativ 28 ng/ml sunt atinse la aproximativ 3-4 ore după o singură ingestie. Ingestia concomitentă de alimente nu are nicio influență asupra gradului de absorbție a drospirenonei.

Farmacocinetica Slinda după administrarea unei doze unice și repetate a fost studiată în comparație cu medicamentul comercializat care conține 3 mg de drospirenonă micronizată în asociere cu etinilestradiol. După administrarea de doze multiple, biodisponibilitatea relativă a Slinda a fost de 76,51% pentru  $AUC_{\tau,ss}$ . Raportul de acumulare exprimat de Rac (AUC) a fost de 1,9256, în timp ce pentru medicamentul combinat a fost de 2,7684. Aceste constatări indică faptul că expunerea totală la drospirenonă este mai mică pentru Slinda decât pentru produsul combinat de pe piață într-un ciclu de 28 de zile.

## Distribuție

Drospirenona se leagă în proporție de 95-97% de albumina serică și nu se leagă de globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG) sau de globulina de legare a corticosteroidilor (CBG). Volumul mediu aparent de distribuție al drospirenonei este de aproximativ 4 l/kg.

## Metabolizare

Drospirenona este metabolizată extensiv după administrarea orală. Doi metaboliți majori non-farmacologic activi în plasmă sunt forma acidă a drospirenonei, generată prin deschiderea inelului lactonic și sulfatul de 4,5-dihidro-drospirenonă-3, ambele formându-se fără implicarea sistemului P450. Drospirenona este, de asemenea, supusă metabolismului oxidativ catalizat de CYP3A4. In vitro, drospirenona este capabilă să inhibe slab până la moderat enzimele citocromului P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4.

## Eliminare

După administrarea orală, concentrațiile plasmatice de drospirenonă scad cu un timp de înjumătățire terminal de 32 de ore.

Rata clearance-ului metabolic al drospirenonei în ser este de  $1,5 \pm 0,2$  ml/minut/kg. Drospirenona se excretă numai în cantități infime, sub formă nemodificată. Metaboliții drospirenonei sunt excretați împreună cu fecalele și urina la un raport de excreție de aproximativ 1,2 până la 1,4.

## Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica drospirenonei orale este proporțională cu doza după doze unice cuprinse între 1-10 mg.

## Condiții la starea de echilibru

În timpul unui ciclu de tratament, concentrațiile maxime la starea de echilibru ale drospirenonei în ser de aproximativ 40 ng/ml sunt atinse după aproximativ 7 zile de tratament. Nivelurile plasmatice de drospirenonă se acumulează cu un factor de aproximativ 2 ca urmare a raportului dintre timpul de înjumătățire terminal și intervalul de dozare.

## Grupe speciale de pacienți

### *Efectul insuficienței renale*

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii Slinda. Cu toate acestea, concentrațiile serice de drospirenonă la starea de echilibru la femeile aflate sub tratament cu un COC care conține drospirenonă cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei CL<sub>Cr</sub>, 50-80 ml/minut) au fost comparabile cu cele ale femeilor cu funcție renală normală. Nivelurile serice de drospirenonă au fost în medie cu 37% mai mari la femeile cu insuficiență renală moderată (CL<sub>Cr</sub>, 30 - 50 ml/minut) comparativ cu cele la femeile cu funcție renală normală. Tratamentul cu drospirenonă a fost, de asemenea, bine tolerat de femeile cu insuficiență renală ușoară și moderată. Tratamentul cu drospirenonă nu a demonstrat niciun efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra concentrației plasmatice a potasiului.

### *Efectul insuficienței hepatice*

Nu au fost efectuate studii pentru a evalua efectul bolii hepatice asupra farmacocineticii Slinda. Cu toate acestea, hormonii sexuali steroidieni pot să fie metabolizați deficitar la femeile cu insuficiență hepatică.

Într-un studiu cu doză unică la femei care au luat un COC care conține drospirenonă, clearance-ul oral (CL/F) a scăzut cu aproximativ 50% la voluntarii cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu cei cu funcție hepatică normală. Scăderea observată a clearance-ului drospirenonei la voluntarii cu afectare hepatică moderată nu s-a tradus prin nicio diferență aparentă în concentrațiile serice ale potasiului. Chiar și în prezența diabetului zaharat și a tratamentului concomitent cu spironolactonă (doi factori care pot

predispune un pacient la hiperkaliemie) nu a fost observată o creștere a concentrațiilor serice de potasiu peste limita superioară a intervalului normal. Se poate concluziona că drospirenona este bine tolerată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh B).

### Grupuri etnice

Nu s-au observat diferențe semnificative în privința proprietăților farmacocinetice ale drospirenonei între femeile japoneze și caucaziene.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

La animalele de laborator, efectele drospirenonei s-au limitat la cele asociate cu acțiunea farmacologică recunoscută. În special, studiile de toxicitate asupra reproducerii au evidențiat efecte embriotoxice și fetotoxice la animale care sunt considerate ca fiind specifice speciilor. La expuneri care le depășesc pe cele ale utilizatorilor de drospirenonă, s-au observat efecte asupra diferențierii sexuale la feteșii de șobolan, dar nu și la maimuțe.

Studiile de evaluare a riscurilor pentru mediu au arătat că drospirenona poate prezenta un risc pentru mediul acvatic, deoarece efectele asupra reproducerii la pești au fost evidente la 0,087 ug/l (LOEC). (A se vedea pct. 6.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Comprimate filmate rotunde de culoare albă:

##### *Nucleul comprimatului:*

Celuloză microcristalină

Lactoză

Dioxid de siliciu coloidal (E551)

Stearat de magneziu (E470b)

##### *Filmul comprimatului:*

Alcool polivinilic

Dioxid de titan (E171)

Macrogol

Talc (E 553b)

#### Comprimate filmate placebo verzi:

##### *Nucleul comprimatului:*

Lactoză monohidrat

Amidon din porumb

Povidonă

Dioxid de siliciu coloidal (E551)

Stearat de magneziu (E470b)

##### *Filmul comprimatului:*

Hipromeloză (E 464)

Triacetină

Polisorbat 80 (E433)

Dioxid de titan (E171)

Indigocarmin lac de aluminiu (E132)

Oxid galben de fier (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister transparent din PVC-PVdC/Al care conține 28 comprimate filmate (24 comprimate filmate active albe și 4 comprimate filmate placebo verzi).

Mărimi de ambalaj: pachete calendaristice care conțin 1x28, 3x28, 6x28 și 13x28 comprimate filmate.

În plus față de cutia de carton, este inclusă o cutie de carton pentru blister.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu. (A se vedea pct. 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16316/2025/01-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Noiembrie 2025

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2025

<Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul {numele Agenției SM (link)}>