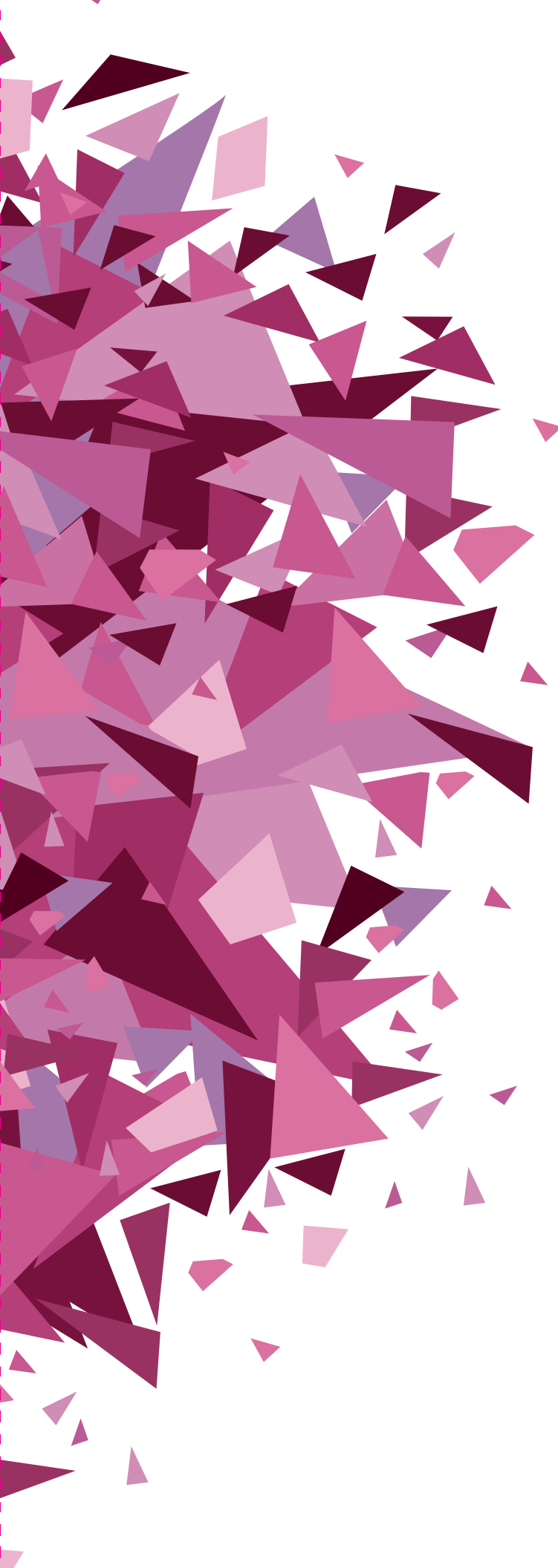




MONOGRAFÍA



Slinda[®]
DROSPIRENONA 4 mg



ÍNDICE

Capítulo 1. Uso de anticonceptivos	3
Anticonceptivos orales	3
Riesgo de tromboembolismo venoso	5
Riesgo cardiovascular	5
Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)	6
Uso de anticonceptivos orales de solo progestinas (POP)	6
Referencias	7
Capítulo 2. Slinda®: una nueva alternativa anticonceptiva	9
¿Por qué se eligió drospirenona?	9
Propiedades farmacológicas de la drospirenona	9
Farmacodinamia	10
Farmacocinética	10
¿Por qué se eligió la formulación no micronizada?	10
¿Por qué se eligió la dosis de 4 mg?	11
Programa clínico de Slinda®	12
Referencias	13
Capítulo. 3. Programa Clínico de Slinda®	15
Eficacia	15
Estudios fase II	15
Inhibición de la ovulación: efecto antgonadotrófico de Slinda®	15
Inhibición de la ovulación a pesar del retraso de 24 horas en la toma de Slinda®	15
Efecto de Slinda® en el moco cervical	17
Estudios fase III	17
Estudio de eficacia no comparativo (301)	17
Estudio comparativo 302: Slinda® vs. desogestrel	18
Análisis combinado de los estudios 301 y 302	18
Estudio pivotal en Estados Unidos (EE.UU.) (303)	18
Eficacia en población obesa	19
Tolerabilidad	20
Control de ciclo de Slinda® vs. desogestrel	20
Control de ciclo de Slinda® en estudios no comparativos	22
Predictibilidad en el patrón de sangrado: reporte ARIANA	22
Reducción de la dismenorrea: seguridad y tolerabilidad en adolescentes (estudio 304)	24
Beneficios en la piel	25
Seguridad	26
Seguridad cardiovascular: parámetros hemostáticos	26
Seguridad cardiovascular: efectos en hipertensión leve	26
Seguridad ósea	28
Seguridad en lactancia	28
Seguridad endometrial	28

Eventos tromboembólicos	29
Seguridad en poblaciones especiales	29
Impacto positivo en dismenorrea y control del ciclo en adolescentes	29
Cambios en el peso corporal	30
Seguridad en población obesa	31
Pacientes con insuficiencia renal	31
Pacientes con insuficiencia hepática	31
Eventos adversos	32
Conclusiones	32
Referencias	33



Capítulo 1

USO DE ANTICONCEPTIVOS

Si bien es cierto que el uso de métodos anticonceptivos se ha incrementado a nivel mundial, de 36% en 1970 a 64% en 2015, en los países menos desarrollados su empleo es menor, lo que se refleja en un 40%, y es particularmente bajo en África, con un 33% (Gráfica 1).¹

En la actualidad, casi 214 millones de mujeres que viven en países en desarrollo, y que desean posponer o evitar la procreación, no utilizan ningún método anticonceptivo moderno. Esto se debe principalmente al acceso limitado a la anticoncepción, la poca variedad disponible de métodos anticonceptivos o al temor a desarrollar eventos adversos.²

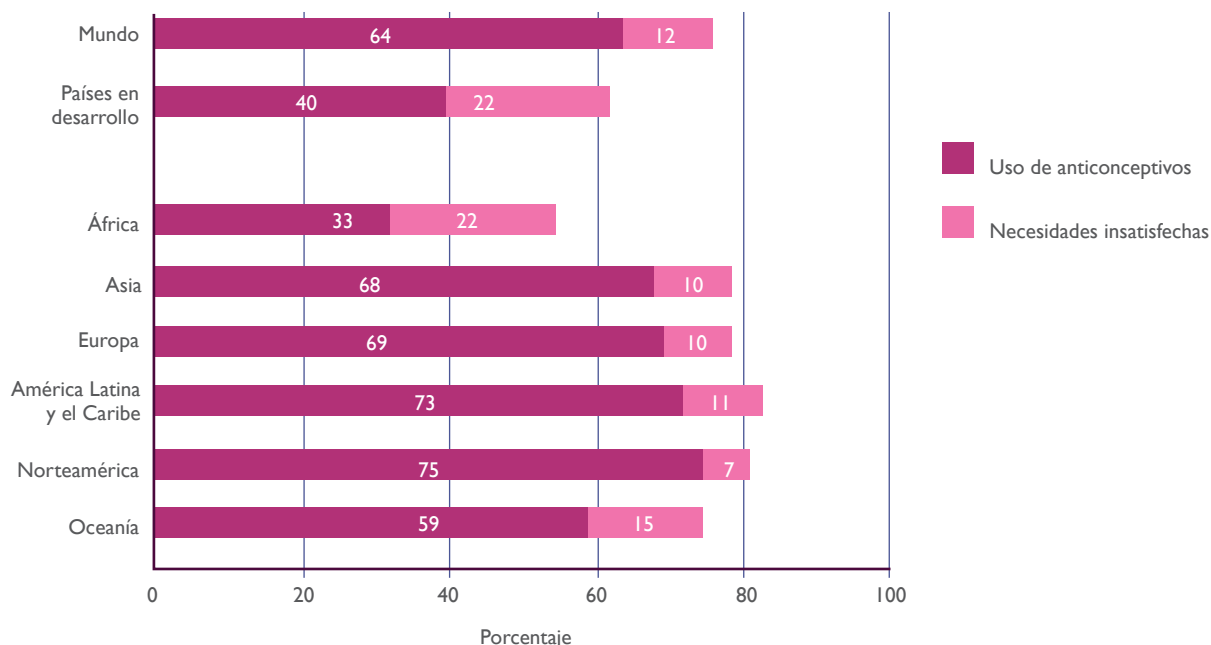
Al menos una de cada diez mujeres en la mayoría de las regiones del mundo tiene una necesidad insatisfecha de planificación familiar; es decir, manifiestan el deseo de detener o retrasar la maternidad pero no usan ningún método de anticoncepción (Gráfica 1).¹

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales, tanto combinados (COC, por sus siglas en inglés, *combined oral contraceptive*) como los de progestina sola (POP, por sus siglas en inglés, *progestin-only pill*), se establecen como uno de los métodos anticonceptivos más empleados en la actualidad por mujeres en edad fértil (Gráfica 2).^{1,3} En todo el mundo, alrededor de 100 millones de mujeres usan COC, lo que los convierte en los métodos con mayor prescripción a nivel global.^{4,5}

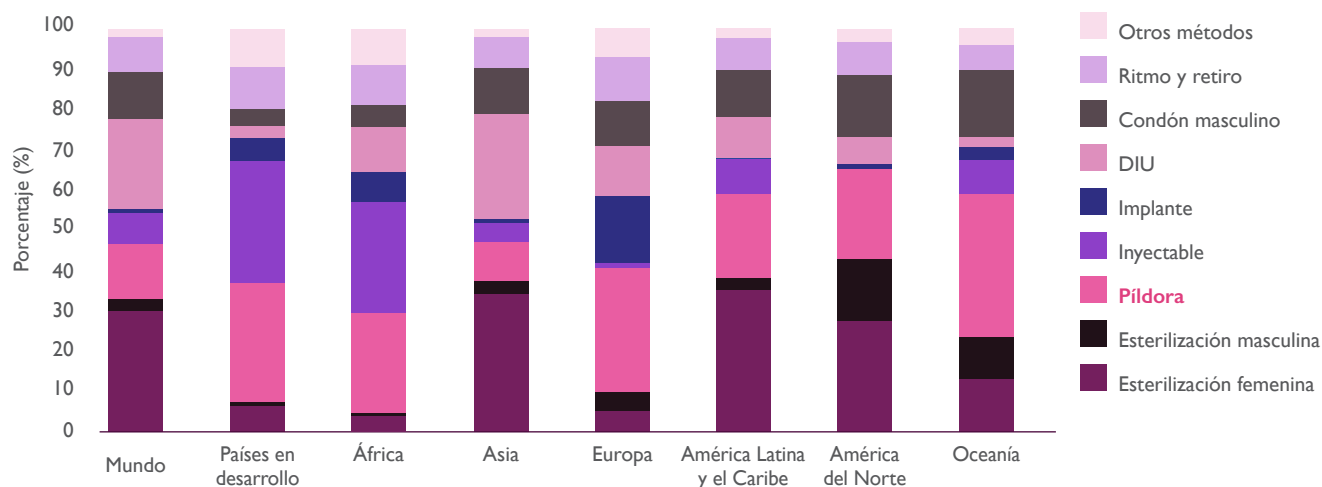
En lo que a la composición y mecanismo de acción de los COC se refiere, podemos mencionar que están constituidos por un estrógeno y una progestina a dosis bajas, y actúan inhibiendo la ovulación al suprimir el eje hipotálamo-hipofisario (Imagen 1).^{6,7} Su eficacia anticonceptiva en condiciones ideales es de 99% (Índice de Pearl de 0.3), es decir, se presenta menos de un embarazo por cada 100 mujeres con su

Gráfica 1. Prevalencia del uso de anticonceptivos y necesidades insatisfechas en mujeres de 15 a 49 años, 2015.¹



Adaptado de: United Nations, Department of Economic and Social Affairs. New York: United Nations, 2015.

Gráfica 2. Prevalencia anticonceptiva por método y región en mujeres de 15 a 49 años de edad, 2015.¹



Tomado de: United Nations, Department of Economic and Social Affairs. New York: United Nations, 2015.

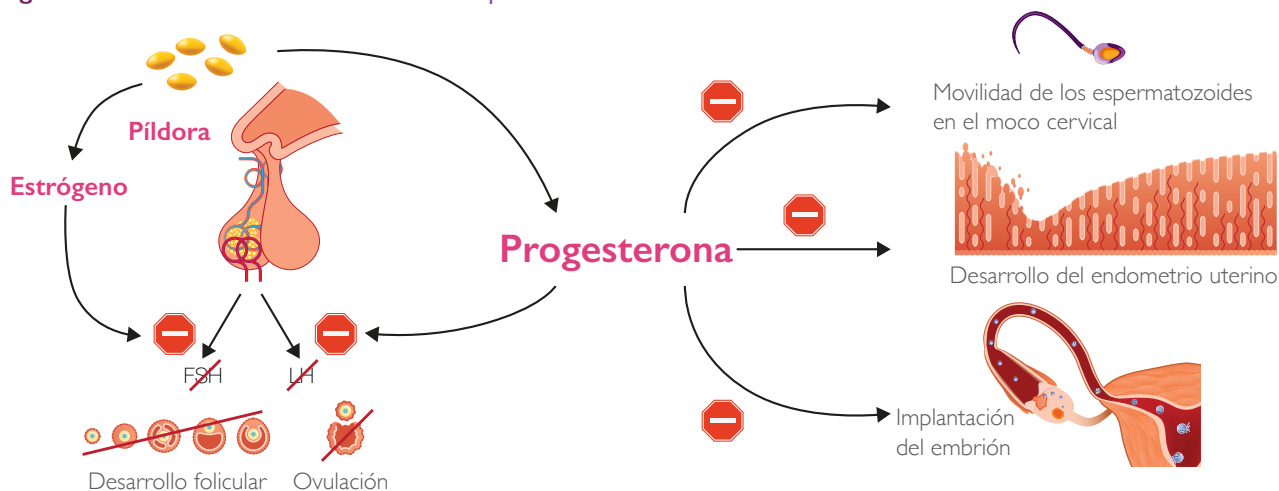
uso correcto durante un año. Sin embargo, tienen una tasa de fracaso de 9% durante el primer año cuando se usan de forma típica, lo que refleja que las píldoras son omitidas con frecuencia.⁶⁻⁹ En estudios alrededor del mundo se ha informado que hasta 60% de las usuarias de COC declaran un uso irregular.⁹

Se ha comprobado que la escasa adherencia al tratamiento y la interrupción de COC, que conducen a la falla anticonceptiva, se relacionan con el desarrollo de eventos adversos o con el temor a ellos. Dentro de los principales eventos adversos reportados figuran: aumento de peso, mal control del sangrado, alteraciones del estado de ánimo, disminución de la libido y tromboembolismo venoso (TEV).⁴

A diferencia de los COC, los POP contienen solo una progestina libre de estrógenos, y mantienen sus propiedades para inhibir la ovulación por la interferencia con el eje hipotálamo-hipofisario; además, su mecanismo de acción incluye cambios en el moco cervical y en el endometrio (Imagen 1).^{6,7} Su eficacia anticonceptiva es similar a la de los COC cuando se emplean de forma correcta (Índice de Pearl de 0.3).⁸

Los POP tradicionales tienen ventajas y desventajas cuando se comparan con los COC (Tabla 1). Al estar libres de estrógenos, los POP tienen un menor riesgo de complicaciones tromboembólicas y cardiovasculares.¹⁰ Por otro lado, los POP se asocian con estrictas reglas de administración, que pueden influir en la adherencia al tratamiento y, con ello, en la eficacia anticonceptiva.¹¹

Imagen 1. Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales^{6,7}



FSH= hormona folículo estimulante; LH= hormona luteinizante

Tabla 1. Principales ventajas y desventajas de los COC y POP

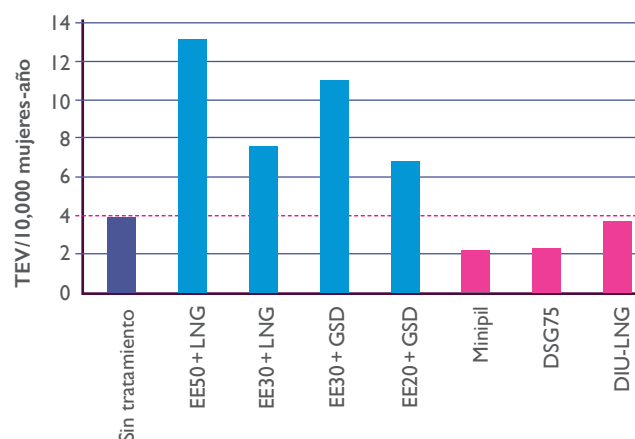
	Ventajas	Desventajas
COC	- Eficacia anticonceptiva del 99%* con el uso ideal⁶ - Ventana de protección amplia con el olvido de píldoras (24 horas)¹²	- Riesgo de TEV, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico^{4,14} - Leve incremento de la presión arterial⁶ - Cambios en el peso⁶ - Alteraciones en el patrón de sangrado⁶
POP tradicionales	- Eficacia anticonceptiva del 99%* con el uso ideal⁶ - Considerados por la OMS como los más seguros en una amplia gama de condiciones clínicas¹³ - Recomendados durante la lactancia¹³	- Ventana de protección estrecha con el olvido de píldoras (3 horas)¹² - Estrictos regímenes de administración¹¹ - Alteraciones en el patrón de sangrado¹¹

OMS=Organización Mundial de la Salud; *Por 100 mujeres-año

Riesgo de tromboembolismo venoso

Se ha documentado ampliamente que el uso de anticonceptivos que contienen estrógenos incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).¹⁵ Es por ello que en las últimas cinco décadas, las dosis de estrógeno en las presentaciones de COC han disminuido de modo considerable (de 50 mcg a 30 mcg) a fin de minimizar el riesgo de TEV.¹⁶ Aun así, el uso de COC conlleva un riesgo de 6.8 a 13 casos de TEV por 10,000 mujeres comparado con las mujeres no usuarias de COC (3.7 casos por 10,000 mujeres). Esta incidencia disminuye a 2 casos por 10,000 mujeres que usan POP (Gráfica 3).¹⁷

Gráfica 3. Riesgo de TEV en mujeres usuarias de COC y POP vs. no usuarias¹⁷



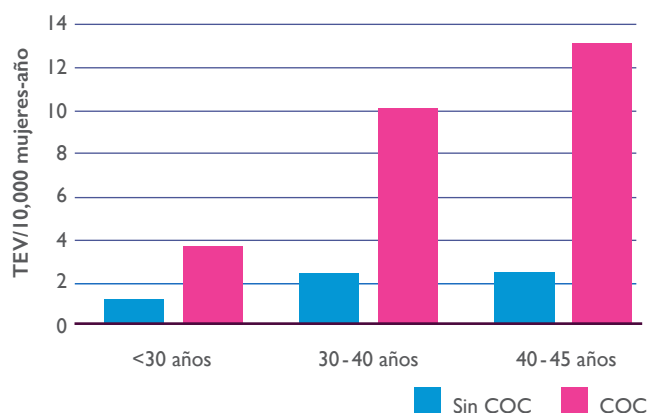
EE=etinilestradiol; LNG=levonorgestrel; GSD=gestodeno; DSG=desogestrel; DIU=dispositivo intrauterino; Minipil=minipíldora (noretisterona)

Adaptado de: Lidegaard Ø, et al. BMJ 2011;343:d6423.

Para las mujeres que tienen mayor riesgo de TEV, incluso los COC con menos dosis de estrógeno pueden tener una relevancia clínica, en particular para las mujeres mayores de 35 años, con sobrepeso, tabaquismo e hipertensión, condiciones que afectan cada vez más a las mujeres en edad reproductiva a nivel global.^{5,18}

Existen datos que indican que el riesgo de TEV es más alto durante el primer año de uso de COC y se incrementa de modo considerable con la edad (Gráfica 4). Asimismo, las mujeres obesas, es decir, con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², que son usuarias de COC, pueden estar expuestas a un mayor riesgo de TEV, de 5 a 8 veces mayor que las mujeres obesas que no usan COC, y 10 veces más alto que las mujeres no obesas y no usuarias de COC.¹⁴

Gráfica 4. Riesgo de TEV en mujeres usuarias y no usuarias de COC¹⁴



Adaptado de: Kaminsky P, et al. Neuroendocrinol Lett 2013;34(7):101-105.

Riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular en mujeres que utilizan COC está bien establecido.⁴ Hay evidencia de que, en las mujeres que padecen hipertensión, el uso de COC aumenta de 2 a 3 veces la incidencia de infarto al miocardio, 3 veces la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico y de 10 a 15 veces la incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico.¹⁴

Asimismo, se ha informado que en las mujeres que presentan migraña, los COC incrementan aproximadamente 2 veces la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.¹⁹ En tanto que, en pacientes fumadoras, se incrementa 10 veces la incidencia de infarto al miocardio y de 2 a 3 veces la incidencia de accidente cerebrovascular.¹⁴

Ante la evidencia de los riesgos tromboembólicos y cardiovasculares relacionados con el uso de COC, la Organización

Mundial de la Salud (OMS), mediante sus criterios de elegibilidad (2015), estableció formalmente contraindicaciones al uso de COC, entre las que se incluyen: fumar cigarrillos; edad ≥ 35 años, y antecedentes de enfermedad cardíaca, isquemia, hipertensión o accidente cerebrovascular.¹³

En un estudio observacional que se basó en datos combinados de África, Asia, Europa y América Latina, la OMS documentó que los POP no incrementan el riesgo de TEV, accidente cerebrovascular e infarto al miocardio.²⁰ Más aún, un estudio de cohorte de Dinamarca tampoco encontró relación estadística significativa entre los POP y el TEV (Gráfica 3).¹⁷

Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Según las recomendaciones que establece la OMS (2015), los POP pueden prescribirse en una amplia variedad de condiciones médicas, lo cual los consolida como una de las opciones más seguras en anticoncepción hormonal. Por tanto, las mujeres con factores de riesgo tromboembólico, cardiovascular, con obesidad, tabaquismo, hipertensión, historia de enfermedad cardiovascular y mayores de 35 años pueden utilizar POP (Tabla 2).¹³

Uso de anticonceptivos orales de solo progestinas (POP)

Tradicionalmente, el uso de POP se ha relacionado con un control ineficaz en los ciclos, estrictas reglas en caso de omisión de píldoras y un patrón de sangrado irregular.^{10,11} En este sentido, el requisito para tomar POP diario a la misma hora, en particular POP tradicionales, para los cuales la “ventana de olvido” es de 3 horas, y los regímenes estrictos en la administración de píldoras tardías o perdidas demandan un alto nivel de disciplina por parte de las usuarias. Esto puede propiciar la falta de adherencia al tratamiento y, con ello, falla anticonceptiva.¹¹ Debe considerarse que el uso de POP tradicionales con una ventana de olvido de 3 horas es poco frecuente en la región de Latinoamérica,²¹ a diferencia de Cerazette® (0.075 mg de desogestrel) que tiene una ventana de seguridad de 12 horas.²²

Otra de las desventajas de los POP tradicionales es la interrupción de los patrones menstruales normales, razón

principal de la suspensión del tratamiento.¹¹ Estos cambios incluyen sangrado irregular, ciclos cortos o largos, manchado, sangrado prolongado o amenorrea. En general, los POP se asocian con más días de sangrado y manchado que los COC, debido quizás al esquema de tratamiento continuo.^{10,11}

Tabla 2. Recomendaciones de la OMS (2015) en el uso de COC vs. POP¹³

	COC	POP
Lactancia (<21 días)*	3/4	2
Obesidad, IMC >30 kg/m ²	2	1
Historia de TVP	4	2
TVP aguda	4	3
Historia familiar de primer grado de TVP	2	1
Cirugía mayor con inmovilización prolongada	4	2
Mayor de 35 años y fumar 15 cigarrillos al día	3/4	1
Múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiovascular arterial (edad mayor, tabaquismo, hipertensión, dislipidemias)	3/4	2
Hipertensión adecuadamente controlada	3	1
Presión arterial elevada (PAS 140-159 mmHg o PAD 90-99 mmHg)	3/4	1/2
Historia y actual enfermedad cardíaca isquémica	4	2
Historial de enfermedad cardiovascular	4	2

1 = Sin restricciones en el uso del método

2 = El método está generalmente recomendado

3 = El método no está usualmente recomendado

4 = El método no debe ser utilizado

TVP=trombosis venosa profunda; PAS=presión arterial sistólica; PAD=presión arterial diastólica.

Adaptado de: World Health Organization. Geneva: WHO, 2015.

En la búsqueda de anticonceptivos con mayor seguridad, los POP, como Cerazette® (0.075 mg de desogestrel), han demostrado ser una alternativa segura y eficaz; sin embargo, tienen un margen de eficacia reducido tras el olvido de la toma de las píldoras (protección disminuida después de 12 horas²² frente a 24 horas en algunos COC^{23,24}) y una baja tolerancia al no proporcionar un adecuado control del ciclo menstrual.¹¹

Referencias

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015. New York: United Nations, 2015.
2. Organización Mundial de la Salud. Planificación familiar. Ginebra: OMS, Febrero 2018. Consultado en abril 2019 Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>
3. Lopez L, Edelman A, Chen-Mok M, et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; 4:1-33.
4. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. Ther Adv Drug Saf 2014;5(5):201-213.
5. Hall K, Trussell J, Schwarz E. Progestin-only contraceptive pill use among women in the United States. Contraception 2012; 86(6):653-658.
6. WHO, RHR, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Family Planning: A Global Handbook for Providers (2018 update). Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2018.
7. Cardo E, Baixauli V. Anticonceptivos orales. Offarm 2004;23(9):81-86.
8. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos. Tercera edición 2018. Ginebra: OMS, 2018.
9. Potter L, Oakley, de Leon-Wong E, Cañamar R. Measuring Compliance Among Oral Contraceptives Users. Family Plann Perspect. 1996 Jul-Aug 28(4):154-158.
10. Grimes D, Lopez L, O'Brien P, et al. Progestin-only pills for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; 11:1-31.
11. De Melo N. Estrogen-free oral hormonal contraception: benefits of the progestin-only pill. Women's Health 2010;6(5):721-735.
12. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013. Morbidity and Mortality Weekly Report 2013;62(5):1-61.
13. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: WHO, 2015.
14. Kaminsky P, Szpotanska M, Wielgos M. Cardiovascular risk and the use of oral contraceptives. Neuroendocrinol Lett 2013; 34(7):101-105.
15. De Bastos M, Stegeman B, Rosendaal F, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;3:1-54.
16. Meade T, Haines A, North W, et al. Haemostatic, lipid, and blood-pressure profiles of women on oral contraceptives containing 50 µg or 30 µg oestrogen. Lancet 1977; 2(8045):948-951.
17. Lidegaard Ø, Nielsen L, Skovlund C, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ 2011;343:d6423.
18. Schargrodsky H, Hernández R, Champagne B, et al. CARMELA: Assessment of Cardiovascular Risk in Seven Latin American Cities. Am J Med 2008; 121(1):58-65.
19. Schwartz S, Petitti D, Siscovick D, et al. Stroke and Use of Low-Dose Oral Contraceptives in Young Women. A Pooled Analysis of Two US Studies. Stroke 1998;29:2277-2284.
20. World Health Organization. Cardiovascular Disease and Use of Oral and Injectable Progestogen-Only Contraceptives and Combined Injectable Contraceptives. Results of an International, Multicenter, Case-Control Study. Contraception 1998;57:315-324.
21. Advisory Board LATAM. Exeltis 2018. Data on file. Exeltis
22. Cerazette®, Summary of Product Characteristics. Merck Sharp & Dohme Limited, 2019.
23. Yaz®. Ficha técnica. Bayer Hispania, S.L. 2018.
24. Zoely®, Información para prescribir. Schering-Plough, S.A. de C.V.



Capítulo 2

SLINDA®: UNA NUEVA ALTERNATIVA ANTICONCEPTIVA

Como resultado de un robusto programa clínico desarrollado por laboratorios Exeltis®, surge Slinda®, un anticonceptivo oral, libre de estrógenos, que se crea como respuesta a la necesidad de tener un método de anticoncepción seguro y eficaz en todas las etapas de la vida reproductiva de la mujer.¹

Slinda® es una píldora de progestina sola (POP, por sus siglas en inglés, *progestin-only pill*), compuesta por 4 mg de drospirenona no micronizada.¹ Su desarrollo clínico está basado en la necesidad médica de tener un POP con las siguientes características:

- **Eficacia anticonceptiva** comparable a la de los anticonceptivos orales combinados (COC, por sus siglas en inglés, *combined oral contraceptive*).¹
- **Patrón de sangrado favorable** debido a la introducción del régimen de 24 días consecutivos de píldoras activas, seguidos de 4 días con píldoras de placebo para inducir sangrados programados y, en consecuencia, reducir los sangrados no programados.¹
- **Margen de eficacia amplio.** La drospirenona no micronizada a dosis de 4 mg tiene un margen de eficacia tras el olvido de la toma de las píldoras de 24 horas, superior al de la mayoría de los COC y POP que existen hoy en día.²⁻¹⁰
- **Tolerancia y aceptabilidad** por la conveniencia de su administración.^{1,11}
- **Perfil de seguridad favorable**, que evita el riesgo tromboembólico y cardiovascular que supone la presencia de etinilestradiol (EE).^{1,12}

Las características mencionadas de Slinda® la posicionan como una opción anticonceptiva bajo el innovador concepto *Drospirenone Only Pill* (DOP), que ofrece una eficacia comparable a la de los COC comercializados en la actualidad, y un perfil de tolerabilidad superior al de los POP como desogestrel 0.075 mg (Cerazette®).¹

¿Por qué se eligió drospirenona?

Propiedades farmacológicas de la drospirenona

La drospirenona es una progestina sintética de cuarta generación derivada de la 17- α -espirolactona, y químicamente similar a la espironolactona, un medicamento diurético y antihipertensivo (Imagen 1).¹³

Imagen 1. Estructura química de la progesterona y las espirolactonas

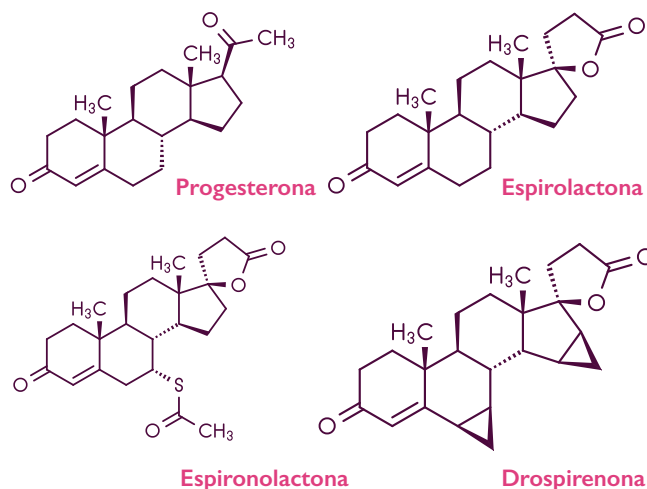


Tabla 1. Perfil farmacológico de la drospirenona y otros progestágenos¹⁴

PROPIEDADES*					
	Progestogénicas	Androgénicas	Antiandrogénicas	Antimineralocorticoides	Glucocorticoides
Progesterona	+	–	(+)	+	–
Drospirenona	+	–	+	+	–
Ciproterona	+	–	+	–	(+)
Desogestrel	+	(+)	–	–	–
Dienogest	+	–	+	–	–
Levonorgestrel	+	(+)	–	–	–

* En modelos animales
+ Efecto distintivo
– Sin efecto

(+) Efectos no significativos a dosis terapéuticas

Adaptado de: Krattenmacher R. Contraception 2000;62:29-38.

A diferencia de otras progestinas, la drospirenona posee propiedades antimineralocorticoides, antiandrogénicas y antigonadotrópicas. Estas propiedades le brindan algunas ventajas sobre desogestrel, ya que el perfil bioquímico y farmacológico de la drospirenona tiene una estrecha relación con el de la progesterona, en comparación con el de cualquier otra progestina sintética (Tabla 1).^{13,14}

Farmacodinamia

La semejanza entre el perfil bioquímico de drospirenona y progesterona se demuestra en los estudios de unión a los receptores de hormonas esteroideas en animales y humanos. Los resultados indican que ambos progestágenos tienen altas afinidades de unión relativa al receptor mineralocorticoide, así como una afinidad similar al receptor androgénico. Por otro lado, la afinidad relativa al receptor glucocorticoide es baja con la drospirenona. En tanto que ni la drospirenona ni la progesterona demuestran una unión significativa al receptor estrogénico (Tabla 2).¹⁴

Tabla 2. Afinidades de unión relativa de la progesterona y la drospirenona a los receptores de hormonas esteroideas en humanos¹⁴

Afinidad de unión relativa (%)	Receptor de progesterona	Receptor androgénico	Receptor mineralocorticoide	Receptor glucocorticoide	Receptor estrogénico
Drospirenona	19	2	500	3	<0.5
Progesterona	100	3	1,000	35	<0.5

Adaptado de: Krattenmacher R. Contraception 2000;62:29-38.

Los mecanismos farmacodinámicos que distinguen a la drospirenona de otras progestinas siguen 3 rutas fisiológicas (Imagen 2):

1. Posee una fuerte **acción antigonadotrófica** al reducir los niveles de hormona luteinizante (LH). Este efecto induce la supresión del eje hipotálamo-hipofisario, con la inhibición de la estimulación folicular y de la ovulación.¹⁴
2. Ejerce sus **efectos antimineralocorticoides** al bloquear los receptores de aldosterona a nivel renal y promover el incremento de la excreción de sodio y agua. Estos efectos pueden ofrecer ventajas al no propiciar la retención de líquidos ni el aumento de peso ni el incremento de la presión arterial.^{13,14}
3. La **actividad antiandrogénica** de la drospirenona es mediada por su unión a los receptores de andrógenos

con el bloqueo directo de la testosterona. Además de este efecto, la drospirenona no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés, *Sex Hormone Binding Globulin*), por lo que no induce un aumento de los andrógenos libres, a diferencia de las progestinas que son estructuralmente más parecidas a la testosterona. Por ello, la drospirenona se ha considerado como una alternativa favorable en mujeres que tienen efectos androgénicos —como acné, aumento de peso y seborrea— relacionados con los COC que contienen progestinas a base de testosterona.¹⁵

Imagen 2. Mecanismo de acción de la drospirenona¹⁴



Farmacocinética

¿Por qué se eligió la formulación no micronizada?

En la actualidad, las formulaciones de drospirenona disponibles en el mercado contienen 3 mg de drospirenona micronizada, lo cual promueve su rápida disolución *in vitro*, correlacionándose con una rápida absorción *in vivo*. En este sentido, las formulaciones micronizadas de drospirenona se caracterizan por un alto pico de concentración plasmática después de su administración oral.¹

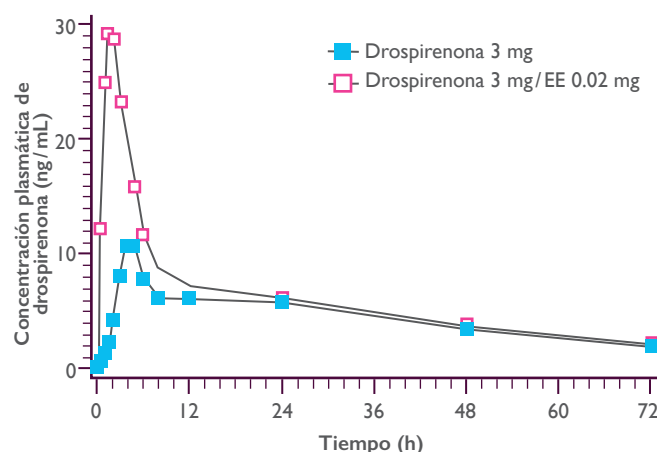
Con Slinda®, se siguió un enfoque diferente y se demostró, mediante estudios farmacocinéticos *in vivo* (I01A, I01B y I02), que no se requiere de una rápida disolución *in vitro* de drospirenona para obtener una buena biodisponibilidad oral.¹

Así, el desarrollo biofarmacéutico de Slinda® tuvo como objetivo poner a disposición de las usuarias un comprimido de drospirenona no micronizada, cuyo perfil farmacocinético, administrado en un régimen de 24+4, evitara el embarazo con un buen control del ciclo y un retraso de la absorción de drospirenona. Para ello, la comparación del perfil farmacocinético con las formulaciones de drospirenona en el mercado fue uno de los objetivos del programa de farmacología clínica.¹

¿Por qué se eligió la dosis de 4 mg?

En concordancia con las dosis diarias de drospirenona micronizada que se prescriben en la actualidad con los COC, se eligió de forma inicial una dosis de 3 mg de drospirenona no micronizada, la cual se empleó en los estudios de farmacología clínica I01A, I01B y I02. Debido a que los perfiles de exposición de la drospirenona durante esos estudios disminuyeron significativamente, en comparación con los obtenidos con la drospirenona 3 mg/EE 0.02 mg (Yasminelle®) (Gráfica 1), se decidió aumentar la dosis de drospirenona no micronizada.¹

Gráfica 1. Concentraciones plasmáticas promedio de drospirenona en el tiempo (lineal): drospirenona sola 3 mg vs. drospirenona 3 mg/ EE 0.02 mg¹⁶



Se eligió la dosis de 4 mg de drospirenona no micronizada, ya que los resultados del estudio farmacocinético I01A inicial predijeron que dicha dosis proporcionaría un área bajo la curva (AUC) media, incluida en el rango del AUC de la drospirenona comercial micronizada 3 mg/EE 0.02 mg.¹ Este

ajuste de dosis se basó en el hecho de que la drospirenona tiene una farmacocinética lineal.¹⁴

Así, el estudio I03A fue desarrollado para evaluar la biodisponibilidad de Slinda® (drospirenona 4 mg) en comparación con drospirenona 3 mg/EE 0.02 mg (Yaz®), en condiciones de ayuno, después de administraciones únicas y repetidas. Se demostró que la farmacocinética de Slinda® se mantuvo lineal en el tiempo y generó una cinética en meseta con menores picos de concentración, a pesar de emplearse una dosis de 4 mg, en comparación con drospirenona 3 mg/EE 0.02 mg (Gráfica 2; Tabla 3).¹

Gráfica 2. Concentraciones plasmáticas promedio de drospirenona en el tiempo (lineal): Slinda® vs. Yaz®¹⁶

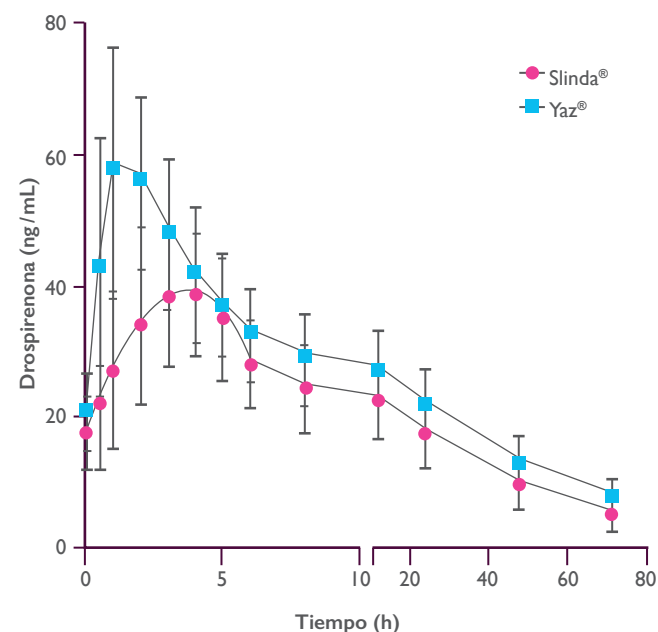


Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de Slinda® vs. Yaz®¹⁶

	Slinda®	Yaz®	Relación [drospirenona] Slinda®/Yaz®
AUC _{0-72 h} (ng* h/mL)	1,067	1,395	76.5%
AUC _(0-Tau) (ng* h/mL)	570	733	77.8%
C _{máx} ss (ng/mL)	41	61	66.8%
T _{máx} ss (h)	3.2	1.3	≈ 2 h de retraso
Acumulación (relación) Relación de AUC Día 1/Día 14	1.95	2.82	

Estos resultados demostraron que, a pesar de una mayor concentración de drospirenona en la dosis de Slinda®, la exposición sistémica de ésta fue menor (76.5% de biodisponibilidad relativa) en comparación con la de Yaz®.² Esto se debe a que, al estar libre de estrógenos, con Slinda® no se produce inhibición de la sulfotransferasa por el EE, lo que aumenta el metabolismo de la drospirenona y, con ello, se reduce su concentración sérica, a diferencia de como ocurre con los productos combinados con EE.^{14,17}

En conclusión, Slinda® reduce las concentraciones plasmáticas de drospirenona a pesar de contener 4 mg, en comparación con los COC comerciales que contienen drospirenona 3 mg más EE.¹

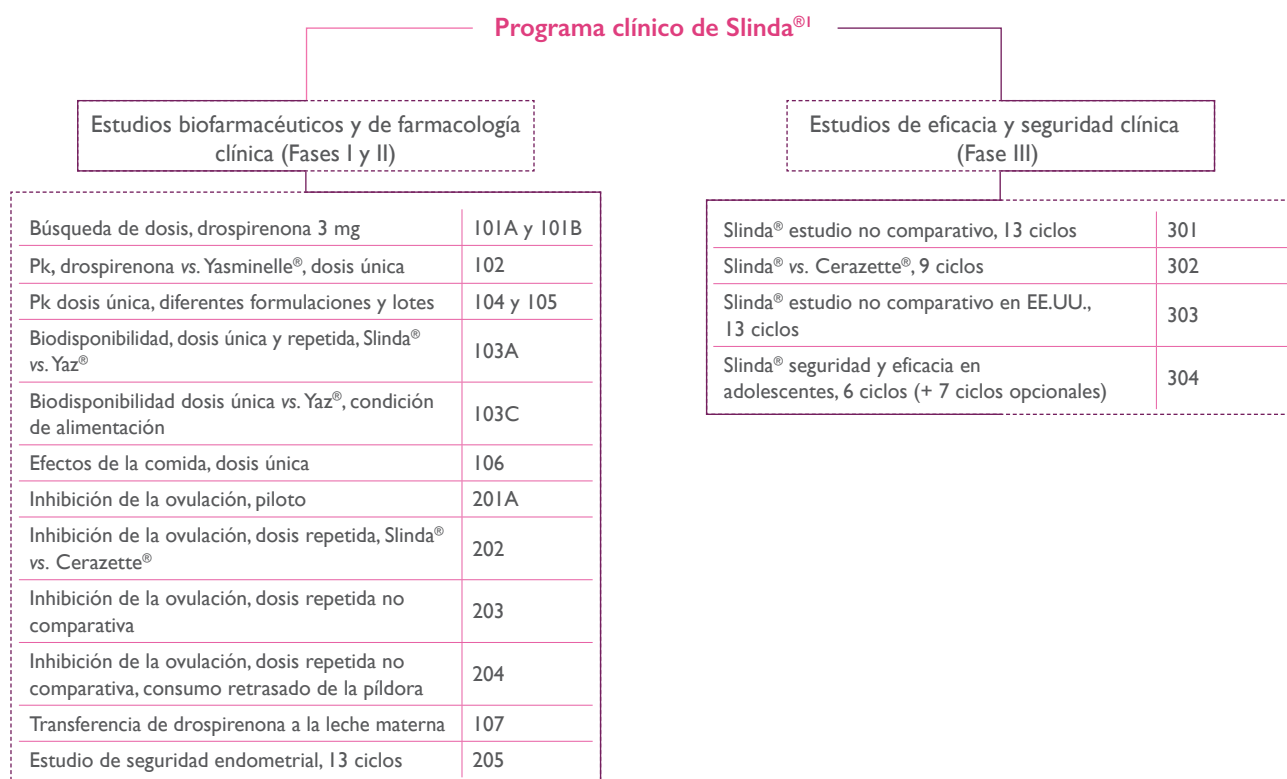
Programa clínico de Slinda®

Slinda® se sustenta en un extenso programa de investigación clínica mediante el cual se demostró su eficacia, seguridad y tolerabilidad. El programa clínico de Slinda®, siguiendo las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA,

por sus siglas en inglés, *European Medicines Agency*), fue diseñado para:¹

1. Definir la dosificación y las formulaciones correctas (Estudios fases I y II)
2. Verificar la eficacia en términos de inhibición de la ovulación (Estudios fase II)
3. Calcular el Índice de Pearl (IP) durante los 2 estudios pivotaes de seguridad y eficacia clínica (Estudios fase III)

En la actualidad, se dispone de un estudio adicional en Europa (304), en el que se evaluó el patrón de sangrado en la población adolescente, posicionando así al programa clínico de Slinda® como el primero que contempla una cohorte particular en este grupo de usuarias. Existe un cuarto estudio realizado en Estados Unidos (EE.UU.) (303) en el que se incluyó a pacientes con un mayor riesgo de presentar eventos tromboembólicos, es decir, mujeres con obesidad (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m²) que representaron un 35.1% de todas las participantes; además, se incluyeron fumadoras activas en un 18.1%.^{1,18} El programa clínico completo se resume en el siguiente esquema:¹



Pk=farmacocinética

Referencias

1. Chemo. Drospirenone Velvian Clinical Overview. 2015.
2. Yaz[®], Ficha técnica. Bayer Hispania, S.L. 2018.
3. Zoely[®], Información para prescribir. Schering-Plough, S.A. de C.V.
4. Oralia[®], Información para prescribir. Investigación Farmacéutica, S.A. de C.V.
5. Yasmin[®], Información para prescribir. Bayer México, S.A. de C.V.
6. Yasminelle[®], Ficha técnica. Bayer Hispania, S.L. 2018.
7. Belara[®], Información para prescribir. Grünenthal de México, S.A. de C.V.
8. Microgynon[®], Información para prescribir. Bayer México, S.A. de C.V.
9. Cerazette[®], Summary of Product Characteristics. Merck Sharp & Dohme Limited, 2019.
10. Ortho Micronor[®], Product Information. Janssen Ortho LLC. 2017.
11. León Farma. CF111/304. Clinical Trial Report. Multicenter, Open-label Trial to assess the Safety and Tolerability of LF111 (Drospirenone 4.0 mg) Over 6 Cycles in female Adolescents, with a 7-cycle extension phase. 10 Mar 2017.
12. De Bastos M, Stegeman B, Rosendaal F, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; 3:1-54.
13. Rapkin A, Winer S. Drospirenone: a novel progestin. Expert Opin Pharmacother 2007; 8(7):989-999.
14. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception 2000;62:29-38.
15. Han L, Jensen T. Expert opinion on a flexible extended regimen of drospirenone/ethinyl estradiol contraceptive. Expert Opin Pharmacother 2014; 15(14):2071-2079.
16. Exeltis[®]. Data on file.
17. Rohn K, Cook I, Leyh T, et al. Potent Inhibition of Human Sulfo-transferase 1A1 by 17 α -Ethinylestradiol: Role of 3'-Phosphoadenosine 5'-Phosphosulfate Binding and Structural Rearrangements in Regulating Inhibition and Activity. Drug Metabolism and Disposition 2012;40(8):1588-1595.
18. León Farma S.A. CF111/303. Clinical Trial Report. A Pivotal, Multicenter, Non-comparative Trial on the Contraceptive Efficacy, safety, Tolerability and Pharmacokinetics of LF111 (Drospirenone 4.0 mg) During 13 Cycles. 16 May 2018.





Capítulo 3

PROGRAMA CLÍNICO DE SLINDA®

Eficacia - Estudios fase II

Inhibición de la ovulación: efecto antigonadotrófico de Slinda®

El efecto antigonadotrófico de Slinda® fue demostrado en los estudios de farmacología clínica fase II, 201A, 202, 203 y 204. Durante el estudio 201A, la inhibición de la ovulación, definida como el nivel sérico de progesterona por debajo de 16 nmol/L, se demostró en 100% de las mujeres jóvenes sanas (n=20), durante un periodo de 2 ciclos con Slinda® bajo un esquema 24+4.¹

Los resultados mencionados se confirmaron en el estudio comparativo 202, el cual evaluó la inhibición de la ovulación de Slinda® 4 mg, durante dos ciclos y un esquema de 24+4, en mujeres sanas de 18 a 35 años vs. desogestrel 0.075 mg (Cerazette®) con administración continua.²

Los resultados del estudio 202 demostraron que la inhibición de la ovulación –definida según el sistema de puntuación de Hoogland (tamaño del folículo, y niveles de progesterona y de 17β-estradiol)– fue del 100% durante el ciclo 1, tanto

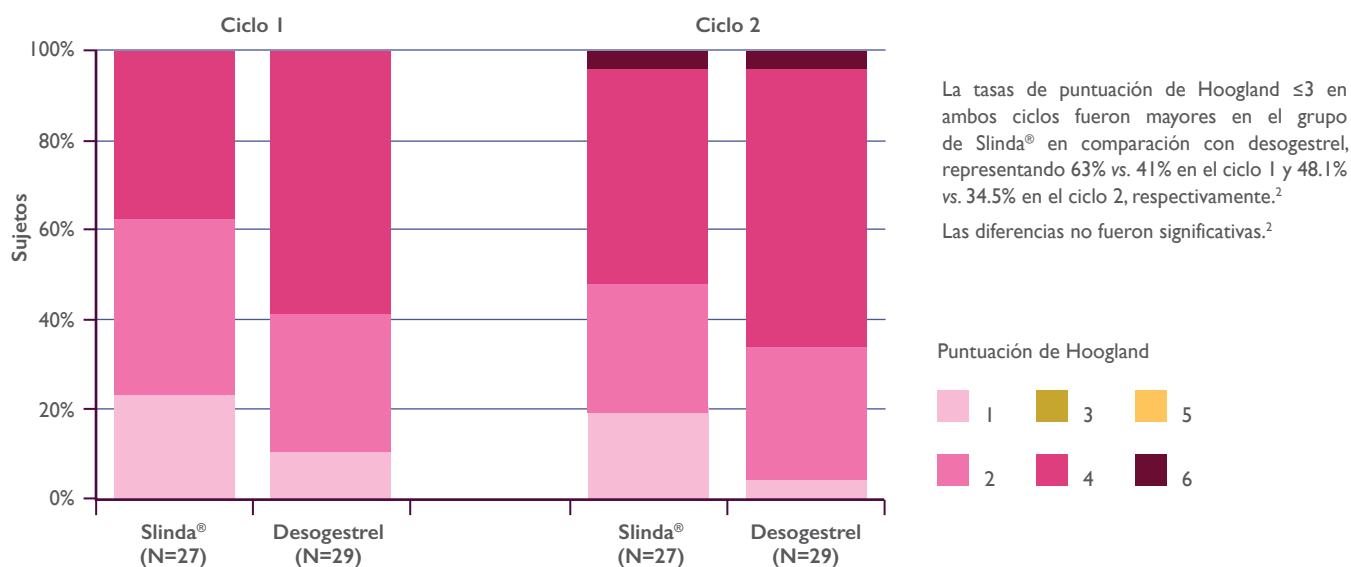
en el grupo de Slinda® como en el de desogestrel. Mientras que, durante el ciclo 2 fue de 96.2% en el grupo de Slinda® y de 96.5% en el grupo de desogestrel, ya que se presentó un caso de sospecha de ovulación (puntuación de Hoogland de 6) en cada uno de ellos (Gráfica 1). En este sentido, la tasa de inhibición de la ovulación en ambos grupos fue de 98%. En los casos de sospecha de ovulación, las puntuaciones de Landgren (niveles de progesterona >16 nmol/L mantenidos por al menos 5 días) fueron negativas, por lo que no se verificó la ovulación.²

Con estos resultados, se demuestra que Slinda® en un esquema 24+4 es tan eficaz como desogestrel para inhibir la ovulación.²

Inhibición de la ovulación a pesar del retraso de 24 horas en la toma de Slinda®

La eficacia de los anticonceptivos orales para inhibir la ovulación puede verse comprometida cuando existe un retraso en la toma de píldoras. En la práctica clínica, el olvido de la toma de píldoras es muy frecuente y llega a ser de hasta

Gráfica 1. Inhibición de la ovulación de Slinda® vs. desogestrel (estudio 202)²



Adaptado de: Duijkers I, et al. Euro Jour Contracept Reprod Health Care 2015:1–9.

casi 50% de olvido de una o más píldoras por ciclo.³ Los POP (por sus siglas en inglés, *progestin-only pill*) tradicionales permiten un retraso de máximo 3 horas,⁴ mientras que Cerazette^{®5} y la mayoría de los COC (por sus siglas en inglés, *combined oral contraceptives*) permiten un retraso de 12 horas;⁶⁻¹⁰ algunos COC brindan una ventana de 24 horas^{11,12} (Tabla 1).

Tabla 1. Ventana de olvido en la toma de anticonceptivos orales

	Ventana de olvido (horas)
Yaz ^{®*} (drospirenona 3 mg/EE 0.02 mg) ¹¹	24
Zoely [®] (nomegestrol 2.5 mg/estradiol 1.5 mg) ¹²	24
Oralia [®] (dienogest 2 mg/EE 0.03 mg) ⁶	12
Yasmin [®] (drospirenona 3 mg/EE 0.03 mg) ⁷	12
Yasminelle ^{®**} (drospirenona 3 mg/EE 0.02 mg) ⁸	12
Belara [®] (clormadinona 2 mg/EE 0.03 mg) ⁹	12
Microgynon [®] (levonorgestrel 0.15 mg/EE 0.03 mg) ¹⁰	12
Cerazette [®] (desogestrel 0.075 mg) ⁵	12
Ortho Micronor [®] (noretindrona 0.35 mg) ⁴	3

EE=etinilestradiol

*Yaz[®] sigue un régimen 24+4

**Yasminelle[®] sigue un régimen 21+7

En este contexto, el estudio 204 fue diseñado con el objetivo de evaluar el potencial de Slinda[®] para mantener la inhibición

de la ovulación en mujeres jóvenes sanas (n=127), a pesar de presentar diversos retrasos programados de 24 horas en la toma de Slinda[®].¹³

Las mujeres incluidas en el estudio fueron aleatorizadas en dos grupos que recibieron Slinda[®] por 2 ciclos con un esquema 24+4. En el grupo A (n=62), los retrasos en la toma de Slinda[®] se programaron en los días 3, 6, 11 y 22 durante el ciclo 2; mientras que en el grupo B (n=65) la programación del retraso fue en el ciclo 1, en los mismos días que el ciclo 2 (Imagen 1). La ovulación se definió como la desaparición o persistencia de un folículo grande y niveles de progesterona superiores a 5 ng/mL durante al menos 5 días consecutivos.¹³

El análisis de los resultados reportó una tasa de ovulación global del 0.8% [IC del 95%], en donde solo una participante en el grupo A cumplió con los criterios de ovulación en el ciclo 2 (Tabla 2).¹³

En este sentido, la tasa de ovulación que se obtuvo con Slinda[®] fue mucho menor que la producida por los POP tradicionales (30%-40%) y comparable, o incluso ligeramente más baja, que la tasa de ovulación que se logra con los COC (1.1%-2.0%) y la tasa de ovulación que se alcanza con desogestrel de 0.075 mg, después de tres retrasos programados de 12 horas (1.0%).¹³

Imagen 1. Programación en los retrasos de Slinda[®] (estudio 204)¹³

Grupo A: toma regular en el ciclo 1, toma retrasada en el ciclo 2

Ciclo 1:

Semana 1							Semana 2							Semana 3							Semana 4						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28

Ciclo 2:

Semana 1							Semana 2							Semana 3							Semana 4						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28

Grupo B: toma retrasada en el ciclo 1, toma regular en el ciclo 2

Ciclo 1:

Semana 1							Semana 2							Semana 3							Semana 4						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28

Ciclo 2:

Semana 1							Semana 2							Semana 3							Semana 4						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28



Sin toma de píldoras o toma de placebo



Toma de una píldora de Slinda[®]



Toma de dos píldoras de Slinda[®]

Tomado de: Duijkers I, et al. Contraception 2016;93:303-309.

Con los resultados del estudio 204, se demostró que Slinda® es muy eficaz para inhibir la ovulación, manteniendo el mismo nivel de eficacia, aún cuando se presentan demoras de 24 horas en la toma de las píldoras.¹³ Estos datos brindan una nueva guía para las mujeres respecto al olvido de píldoras de Slinda® en un esquema 24+4.

Tabla 2. Tasas de ovulación de Slinda® en el grupo A y grupo B¹³

Estudio 204		Grupo A (n=62)	Grupo B (n=65)	Total (n=127)
Ciclo 1	Tasa de ovulación, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Ciclo 2	Tasa de ovulación, n (%)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
Periodo completo de tratamiento	Tasa de ovulación, n (%)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)

Adaptado de: Duijkers I, et al. Contraception 2016;93:303-309.

Efecto de Slinda® en el moco cervical

La evidencia científica demuestra que la drospirenona en combinación con etinilestradiol (EE) incrementa los niveles de mucoproteínas del moco cervical, favoreciendo su viscosidad y, con ello, la disminución del ascenso de los espermatozoides.¹⁴ En el estudio 202 del programa clínico de Slinda®, las puntuaciones máximas en la escala de Insler (10-12 puntos) se redujeron durante los ciclos de tratamiento en las participantes con folículos ≥ 13 mm, revelando que el grupo de Slinda® presentó peores condiciones para la ascensión de espermatozoides durante el primer ciclo de tratamiento en

comparación con desogestrel 0.075 mg, sin diferencias relevantes entre los grupos de tratamiento en el segundo ciclo de tratamiento.^{1,2} Los resultados arrojados de esta evaluación soportan y contribuyen a mejorar la eficacia anticonceptiva de Slinda®.

Estudios fase III

La eficacia anticonceptiva de Slinda® está respaldada por el robusto programa clínico fase III, el cual incluye los estudios pivotaes europeos, 301 y 302, y el estudio pivotal estadounidense, 303. Esto representa un total de más de 20,000 ciclos ensayados, y más de 2,000 mujeres evaluadas con Slinda®.¹⁵⁻¹⁷

Estudio de eficacia no comparativo (301)

En el estudio 301 se evaluó la eficacia anticonceptiva de Slinda® con un régimen 24+4 durante 13 ciclos de 28 días. Este estudio lo integraron 713 participantes sanas y fértiles, de las que se analizaron 7,638 ciclos de tratamiento con Slinda® (Tabla 3). Se estableció el Índice de Pearl (IP) como objetivo primario de eficacia, definido como el número de fallas anticonceptivas por cada 100 mujeres-año de exposición.¹⁵

Durante el periodo de tratamiento, 3 participantes menores de 35 años de edad tuvieron un embarazo en los ciclos 2, 3 y 13, respectivamente. El IP global fue de 0.51 [IC del 95%: 0.1053; 1.4922], mientras que el IP ajustado, de acuerdo con la anticoncepción adicional y con el estado de actividad sexual, fue de 0.54 (Tabla 4).¹⁵

Tabla 3. Resumen de los estudios clínicos pivotaes 301 y 302 del programa clínico de Slinda®^{15,16}

	301	302
Objetivo	Eficacia anticonceptiva, tolerabilidad y seguridad	
Diseño	Prospectivo, no comparativo, multicéntrico	Prospectivo, comparativo, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego
Población de estudio	Mujeres sanas con potencial de embarazo, 18-45 años; PAS <140 mmHg y PAD <90 mmHg	
No. de participantes	Planeados: 700 Analizados (eficacia y seguridad): 713 Completaron el estudio: 515	Planeados: 1,200 • Slinda®: 857 • Desogestrel 0.075 mg: 343 Analizados (eficacia, seguridad y tolerabilidad): • Slinda®: 858 • Desogestrel 0.075 mg: 332 Completaron el estudio: • Slinda®: 688 • Desogestrel 0.075 mg: 250
Dosis y régimen	Drospirenona 4 mg (24+4): una vez al día; oral; 13 ciclos	Drospirenona 4 mg (24+4) vs. desogestrel 0.075 mg (28+0); una vez al día; oral; 9 ciclos: aleatorización 5:2

Estudio comparativo 302: Slinda® vs. desogestrel

En el estudio 302, se examinó la eficacia anticonceptiva de Slinda® con un esquema 24+4 en 9 ciclos vs. desogestrel 0.075 mg. Se aleatorizaron 858 mujeres al grupo de Slinda®, con un total de 6,691 ciclos analizados; mientras que 332 mujeres recibieron desogestrel 0.075 mg, con 2,487 ciclos. El IP se consideró como objetivo primario de eficacia. Cinco participantes del grupo de Slinda® (0.6%) tuvieron un embarazo vs. una integrante del grupo de desogestrel (0.3%). El IP global fue de 0.9715 [IC del 95%: 0.3154; 2.2671] en el grupo de Slinda® y 0.5227 [IC del 95%: 0.0132; 2.9124] en el grupo de desogestrel. El IP ajustado fue de 1.0875 [IC del 95%: 0.3531; 2.5379] para las participantes que recibieron Slinda® y de 0.5845 [IC del 95%: 0.0148; 3.2568] para las que tomaron desogestrel (Tabla 4).¹⁶

Tabla 4. Eficacia de los estudios 301, 302 y su análisis combinado^{1,15,16}

	301	302		Análisis combinado
	Slinda® (N=713)	Slinda® (N=858)	Desogestrel 0.075 mg (N=332)	Slinda® Total (N=1,571)
No. total de ciclos de exposición (n)	7,638	6,691	2,487	14,329
Embarazo, n (%)	3 (0.4%)	5 (0.6%)	1 (0.3%)	8 (0.5%)
Índice de Pearl global	0.51	0.97	0.52	0.72
Índice de Pearl ajustado	0.54	1.09	0.58	0.79

Análisis combinado de los estudios 301 y 302

El análisis combinado de los estudios 301 y 302 arrojó un IP global de 0.72 [IC del 95%: 0.3133; 1.4301] (14,329 ciclos con Slinda®) y un IP ajustado de 0.7898 [IC del 95%: 0.3410; 1.5562], basado en 13,168 ciclos (Tabla 4).¹

En el subgrupo de edad hasta 35 años, el cálculo en el análisis acumulado de los estudios 301 y 302 dio resultados similares para las 1,251 participantes que recibieron Slinda®: el IP global (basado en 11,145 ciclos) fue de 0.9332 [IC del 95%: 0.4029; 1.8387]; en tanto que el IP ajustado (basado en 10,173 ciclos) fue de 1.0223 [IC del 95%: 0.4414; 2.0144] (Tabla 5).¹

Los resultados de los estudios 301 y 302 demuestran que la eficacia anticonceptiva de Slinda® es similar a la de los anticonceptivos orales que existen en el mercado (Tabla 6).

Tabla 5. Análisis combinado en participantes de hasta 35 años de edad (estudios 301 y 302)¹

	301	302		Análisis combinado
	Slinda® (N=569)	Slinda® (N=682)	Desogestrel 0.075 mg (N=259)	Slinda® Total (N=1,251)
No. total de ciclos de exposición (n)	5,915	5,230	1,921	11,145
Embarazo, n (%)	3 (0.4%)	5 (0.7%)	1 (0.4%)	8 (0.6%)
Índice de Pearl global	0.65	1.24	0.67	0.93
Índice de Pearl ajustado	0.70	1.40	0.75	1.02

Tabla 6. Índice de Pearl de Slinda® y anticonceptivos orales aprobados en el mercado

	Formulación	Índice de Pearl
Slinda® ¹	Drospirenona 4 mg (24+4)	0.72 (0.31-1.43)
Cerazette® ⁵	Desogestrel 0.075 mg (28+0)	0.4 (0.09-1.20)
Loette® ¹⁸	EE 0.02 mg/LNG 0.1 mg (21+7)	0.29 a 0.88
Yasmin® ⁷	EE 0.03 mg/DRSP 3 mg (21+0)	0.57 (-UL 0.90)
Yaz® ¹¹	EE 0.02 mg/DRSP 3 mg (24+4)	0.80 (-UL 1.30)

LNG=levonorgestrel; DRSP=drospirenona; EE=etinilestradiol

Estudio pivotal en Estados Unidos (EE.UU.) (303)

El estudio 303 es un gran estudio pivotal que se efectuó en EE.UU. e incluyó un total de 1,552 mujeres sanas y fértiles, de los 15 a los 45 años (premenopausia) de las cuales 1,006 recibieron al menos una dosis de Slinda®. De este grupo de participantes 22.8% eran hispanas o latinas.¹⁷ Las participantes recibieron Slinda® durante 13 ciclos con un esquema 24+4. Se analizaron 993 participantes con 6,566 ciclos de exposición con Slinda® (Tabla 7).¹⁷

Durante el estudio se reportaron 12 embarazos, todos ellos en mujeres de hasta 35 años (N=915). El IP para los ciclos examinados, basado en 5,337 ciclos evaluables, fue 2.9 [IC del 95%: 1.5-5.1] con un IP global de 2.4 [IC del 95%: 1.2-4.2] (Tabla 8).¹⁷

Los resultados del estudio 303 confirman que la eficacia de Slinda® es totalmente comparable con la de los COC

de más reciente aparición en el mercado estadounidense, considerando que el IP en EE.UU. está en constante aumento. Esto se debe principalmente a la disminución de la adherencia al tratamiento, debido a factores como la etnia, el historial de embarazo y el uso previo de anticonceptivos hormonales.¹⁹

Tabla 7. Resumen del estudio pivotal de Slinda® en EE.UU. (303)¹⁷

	Slinda® 303
Objetivos	Eficacia anticonceptiva, tolerabilidad, seguridad y farmacocinética
Diseño	Estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, no controlado
Población de estudio	Mujeres sanas y fértiles de 15 a 45 años; PAS ≥ 130 mmHg y PAD ≥ 85 mmHg; IMC >30 kg/m ² = 35.1%
No. de participantes	Reclutados: 1,552 Analizados (eficacia): 1,004 Analizados (seguridad): 1,006 Set de análisis completo modificado: 993
Dosificación	Drospirenona 4 mg (24+4); oral una vez al día, 13 ciclos

Tabla 8. Eficacia de Slinda® en el estudio 303¹⁷

	Slinda® 303		
No. de participantes	Total N= 993	≤ 35 años N= 915	≥ 35 años N= 78
Ciclos de exposición	6,566	5,835	731
Índice de Pearl global	2.4	2.7	0.0
Ciclos evaluados	6,004	5,337	667
Índice de Pearl para los ciclos evaluados	2.6	2.9	0.0

Los anticonceptivos orales aprobados recientemente en EE.UU. arrojaron valores de IP entre 2 y 3 (Tabla 9).¹⁹

Tabla 9. Índice de Pearl de Slinda® y anticonceptivos orales aprobados en el mercado de EE.UU.

	Formulación	IP
Slinda® ¹⁷	Drospirenona 4 mg (24+4)	2.9
LoSeasonique® TEVA ²⁰	EE 0.020 mg/LNG 0.1 mg	2.74
Lo Lestrin Fe® Allergan ²¹	EE 0.010 mg/NET-A 1 mg/EE 0.010 mg	2.92
Quartette® ²² TEVA	EE 0.02 mg/LNG 0.15 mg; EE 0.025 mg/ LNG 0.15 mg; EE 0.03 mg/LNG 0.15 mg; EE 0.01 mg	3.19

LNG=levonorgestrel; NET-A=acetato de noretindrona; EE=etinilestradiol

Eficacia en población obesa

La obesidad y el sobrepeso representan una de las condiciones de salud prevenibles más comunes, ya que afectan a 1,900 millones de adultos en todo el mundo y casi a 760 millones de mujeres.²³ Las personas obesas presentan una serie de cambios fisiológicos en comparación con los individuos de peso normal, desde aumento del gasto cardíaco hasta alteraciones en la función de las enzimas hepáticas. Algunas de estas alteraciones tienen el potencial de afectar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos, lo que puede afectar su eficacia.²⁴

La evidencia de algunos estudios sugiere que la obesidad puede aumentar el fracaso de algunos anticonceptivos hormonales, lo que puede causar embarazos no planeados. El uso de norgestimato o noretindrona y EE se asoció con un ligero incremento en el riesgo relativo de embarazo, que se encontró en los grupos con IMC ≥ 25 kg/m² y peso ≥ 70 kg.²⁵

La eficacia anticonceptiva de Slinda® en personas con obesidad se confirmó con los análisis de los estudios 301, 302 y 303 del programa clínico de Slinda®. En el análisis combinado de los estudios 301 y 302, el subgrupo de participantes con IMC de 25 kg/m² a 30 kg/m² (N=301), reportó 4 embarazos (IP=1.89), mientras que en el subgrupo con IMC mayor a 30 kg/m² (N=71) no se registró ninguno (IP=0.0) (Tabla 10).^{15,17}

Tabla 10. Índice de Pearl en subgrupos de pacientes basados en el IMC (estudios 301 y 302)^{15,17}

	IMC basal de <25 kg/m ² (N=1,199)	IMC basal de 25-30 kg/m ² (N=301)	IMC basal de >30 kg/m ² (N=71)	Total (N=1,571)
Embarazos	4 (0.3%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	8 (0.5%)
No. total de ciclos de exposición	10,857	2,748	724	14,329
Índice de Pearl	0.47	1.89	0.0	0.72

El estudio 303, por su parte, reportó una eficacia anticonceptiva en usuarias obesas y con peso normal. Se reportaron 4 embarazos en el subgrupo de IMC >30 kg/m² frente a 8 embarazos en el subgrupo de IMC ≤ 30 kg/m², con un IP de 2.3 y 2.4, respectivamente (Tabla 11).¹⁷ Con estos datos se confirma que Slinda® tiene la misma eficacia que en usuarias con IMC ≤ 30 kg/m².

Tabla 11. Eficacia anticonceptiva de Slinda® en subgrupos de participantes con IMC <30 kg/m² e IMC >30 kg/m²

	Slinda® 303 ¹⁷		
No. de participantes	Total N= 993	<30 kg/m² N= 641	>30 kg/m² N= 352
Ciclos de exposición	6,566	4,283	2,283
Índice de Pearl global	2.4	2.4	2.3
Ciclos evaluados	6,004	3,520	1,817
Índice de Pearl para los ciclos evaluados	2.6	3.0	2.9

TOLERABILIDAD

Control de ciclo de Slinda® vs. desogestrel

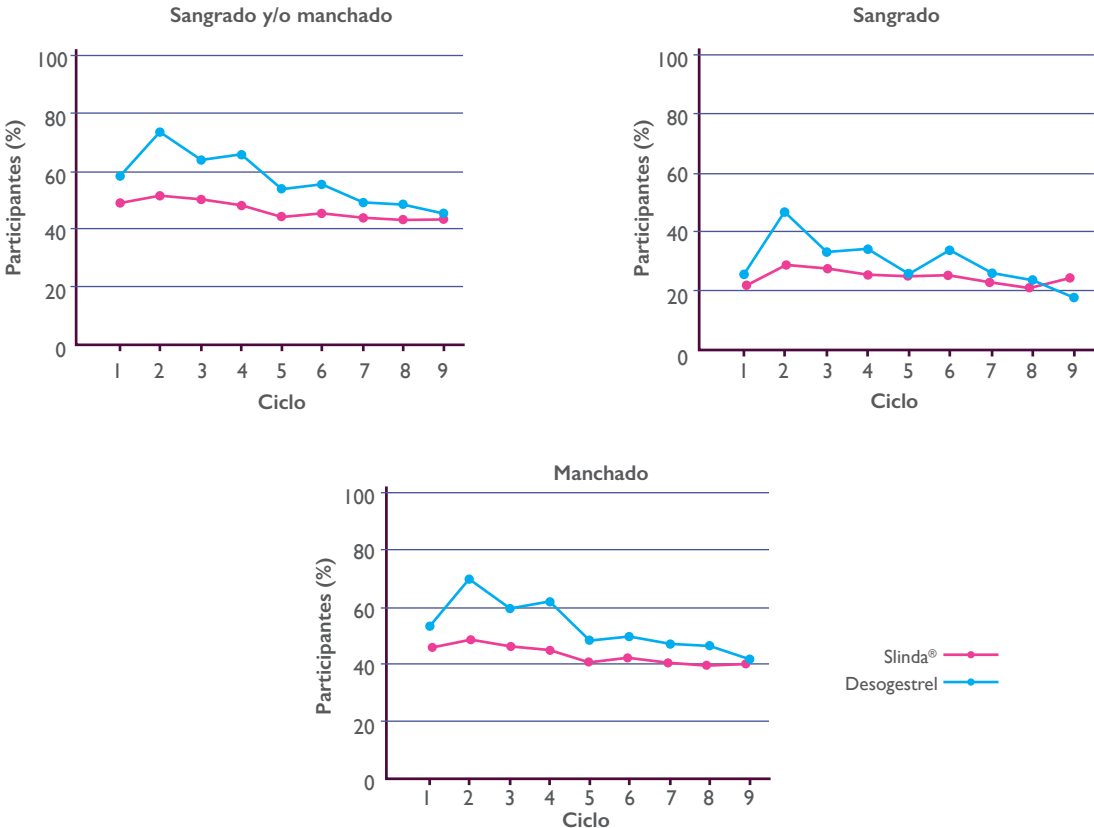
La comparación entre los datos de Slinda® y de desogestrel con respecto al control del ciclo, se planificó en el estudio 302 durante 9 ciclos.¹⁶ Slinda® se relacionó con un menor número de mujeres que tuvieron sangrado o manchado no programado durante los 9 ciclos, en comparación con

desogestrel (Gráfica 2). Asimismo, se asoció significativamente con menos sangrado o manchado no programado durante los ciclos 2 al 4 (79.9% vs. 86.5%).¹⁶

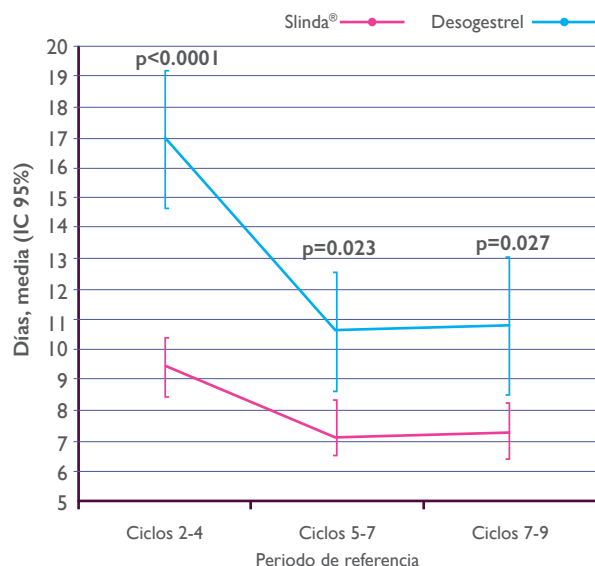
Por otro lado, el número de días de sangrado no programado durante los 9 ciclos fue significativamente menor en las participantes con Slinda® en comparación con desogestrel, reduciéndose de 9.6 días durante los ciclos 2-4 a 7.2 días durante los ciclos 7-9 (Gráfica 3). Además, la tasa de participantes con sangrado prolongado (más de 14 días) fue significativamente menor en el grupo de Slinda® en comparación con el grupo de desogestrel para los ciclos 5-9 (Gráfica 4). Finalmente, se reportaron retiros tempranos del estudio relacionados con sangrado anormal para el 3.3% de las participantes que recibieron Slinda® frente a 6.6% de desogestrel (Tabla 12).¹⁶

Las diferencias entre los patrones de sangrado pueden explicarse por el diferente esquema de los dos anticonceptivos analizados: con desogestrel se usó un esquema de 28 píldoras activas, mientras que con Slinda® se usó en un régimen de 24 tabletas, seguidas de 4 tabletas de placebo. Por lo tanto, los sangrados programados estaban presentes solo en el grupo de Slinda® (Gráfica 5).¹⁶

Gráfica 2. Porcentaje de participantes con sangrado o manchado no programado durante 9 ciclos (estudio 302)¹⁶



Gráfica 3. Número promedio de días de sangrado o manchado no programado por periodo de referencia (estudio 302)¹⁶



Gráfica 4. Participantes con sangrado prolongado por periodo de referencia (estudio 302)¹⁶

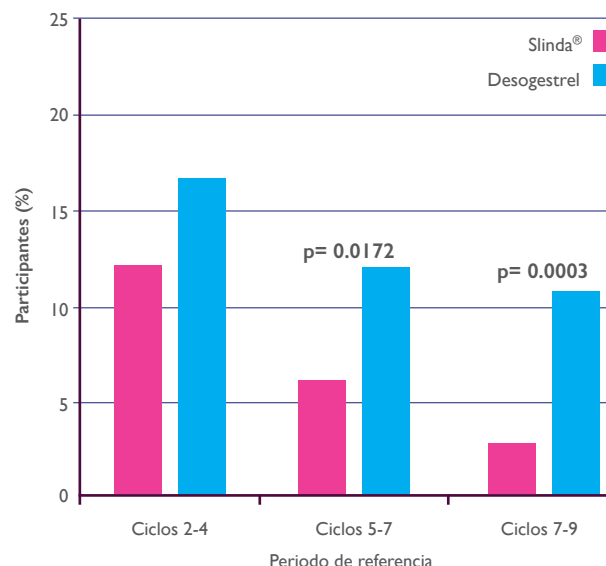
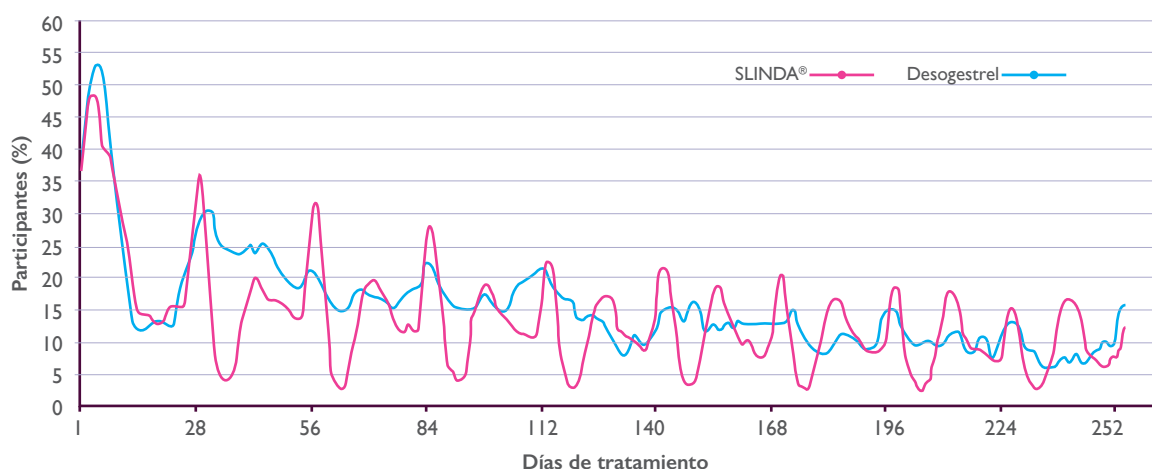


Tabla 12. Abandono de tratamiento por eventos adversos relacionados con el sangrado (estudio 302)¹⁶

	Slinda® (N= 858)		Desogestrel (N= 332)	
	Total n (%)	Abandono n (%)	Total n (%)	Abandono n (%)
Hemorragia vaginal	32 (3.7)	22 (2.6)	24 (7.2)	18 (5.4)
Hemorragia uterina	5 (0.6)	5 (0.6)	5 (1.5)	3 (0.9)
Metrorragia	3 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Menorragia	0	0	1 (0.3)	0
Total	38 (4.4)	27 (3.2)	29 (8.7)	22 (6.6)

Gráfica 5. Patrón de sangrado de Slinda® vs. desogestrel (estudio 302)¹⁶



Estos resultados demostraron que el control de ciclo de Slinda® fue superior a desogestrel durante los 9 ciclos. En ellos se observó una disminución en la incidencia general de sangrados totales y sangrados no programados desde el inicio hasta el último periodo.¹⁶ En comparación con desogestrel, las mujeres tratadas con Slinda® presentaron:¹⁶

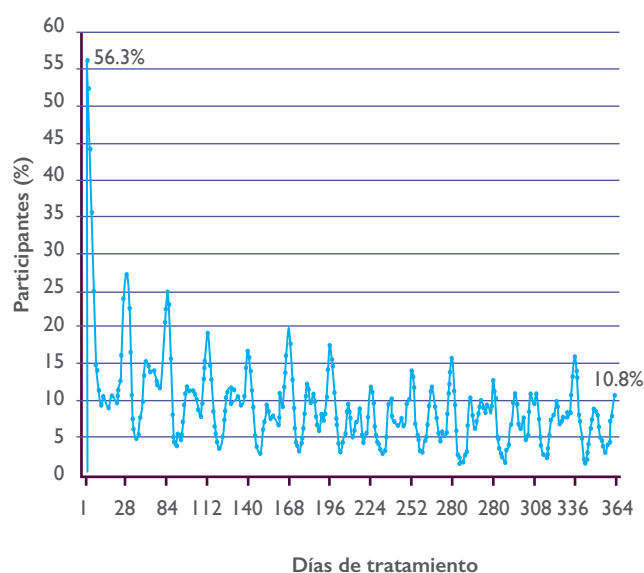
- Menos días de sangrado total
- Menos sangrado no programado y/o manchado
- Menos sangrado prolongado
- Menos eventos adversos relacionados con el sangrado

Control de ciclo de Slinda® en estudios no comparativos

Los estudios no comparativos 301, 303 y 304 (este último en adolescentes, ver pág. 29) del programa clínico de Slinda®, también evaluaron el control de ciclo de las usuarias, mostrando resultados consistentes en el patrón de sangrado y/o manchado programado.^{15,17,26}

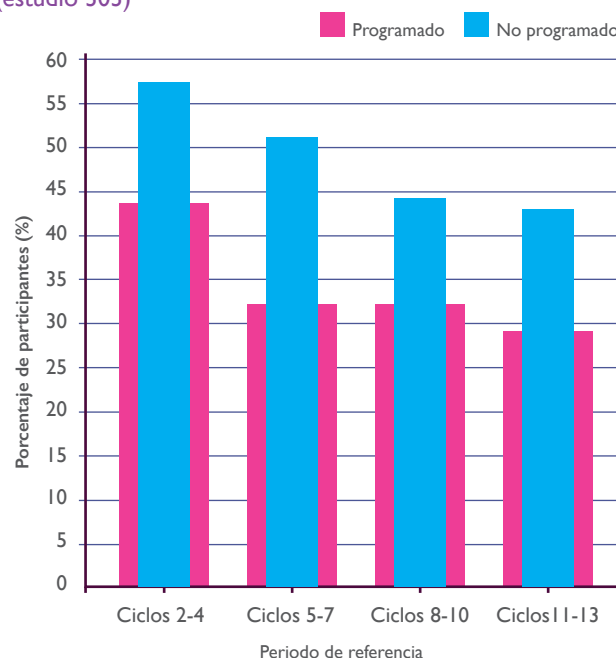
En el estudio 301, la proporción de participantes con sangrado y/o manchado disminuyó de 90.2% durante el ciclo I a 51.7% durante el ciclo 13.¹⁵ Mientras que en el estudio 303, la proporción disminuyó de 56.3% de participantes con sangrado a 10.8% del día 2 del ciclo I al día 2 del ciclo 12 (Gráfica 6).¹⁷

Gráfica 6. Participantes con días de sangrado por día de tratamiento con Slinda® (estudio 303)¹⁷



En el estudio 303, la proporción de participantes con días de sangrado programado por periodo de referencia disminuyó de 44% durante los ciclos 2-4 a 29% durante los ciclos 11-13 y con días de manchado desde 41.5% durante los ciclos 2-4 a 25.8% durante los ciclos 11-13. En tanto que la proporción de mujeres con días de sangrado no programado por periodo de referencia disminuyó de 57.0% durante los ciclos 2-4 a 41.6% durante los ciclos 11-13 (Gráfica 7).¹⁷

Gráfica 7. Participantes con días de sangrado/manchado programados y no programados por periodo de referencia (estudio 303)¹⁷

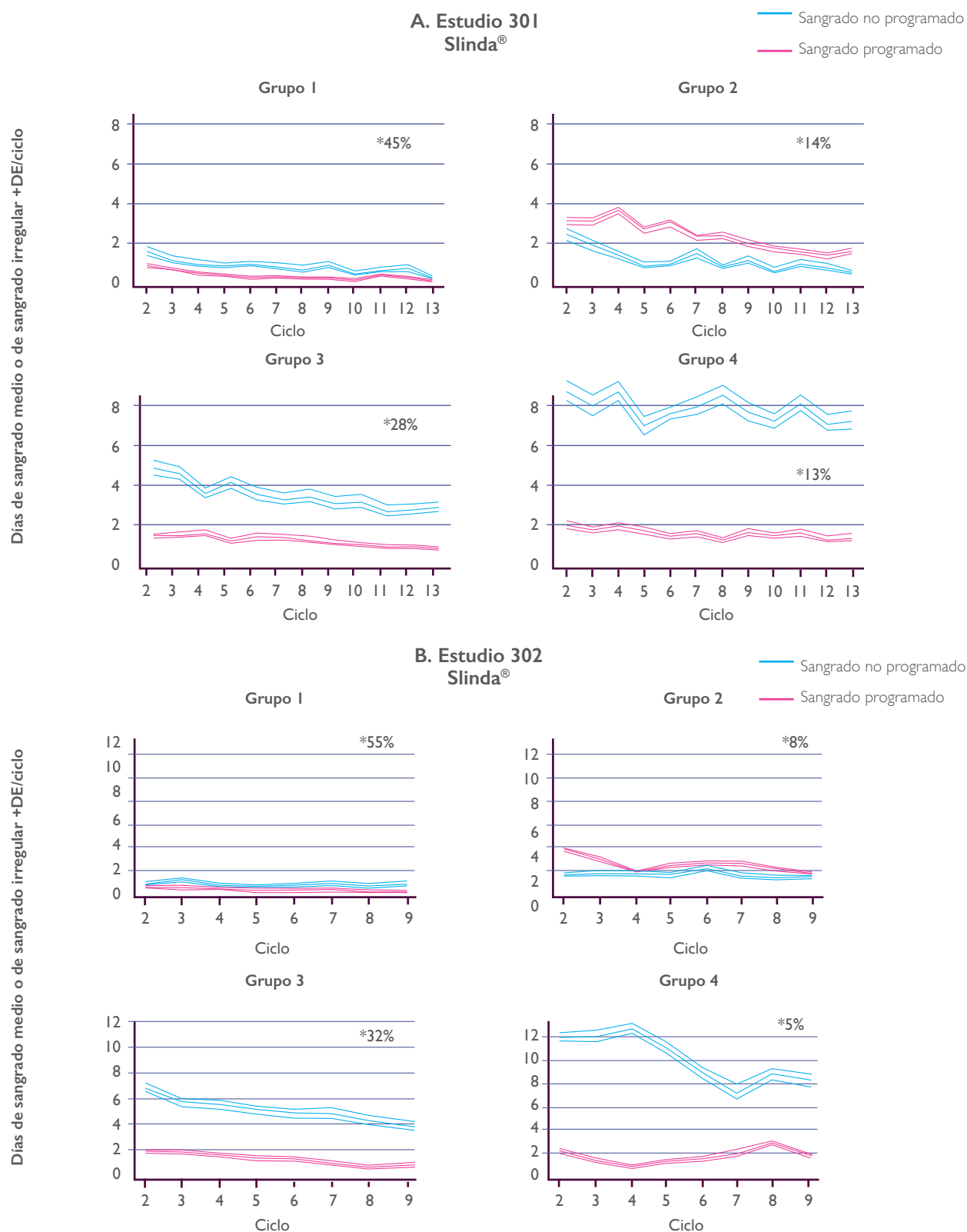


Predictibilidad en el patrón de sangrado: reporte ARIANA

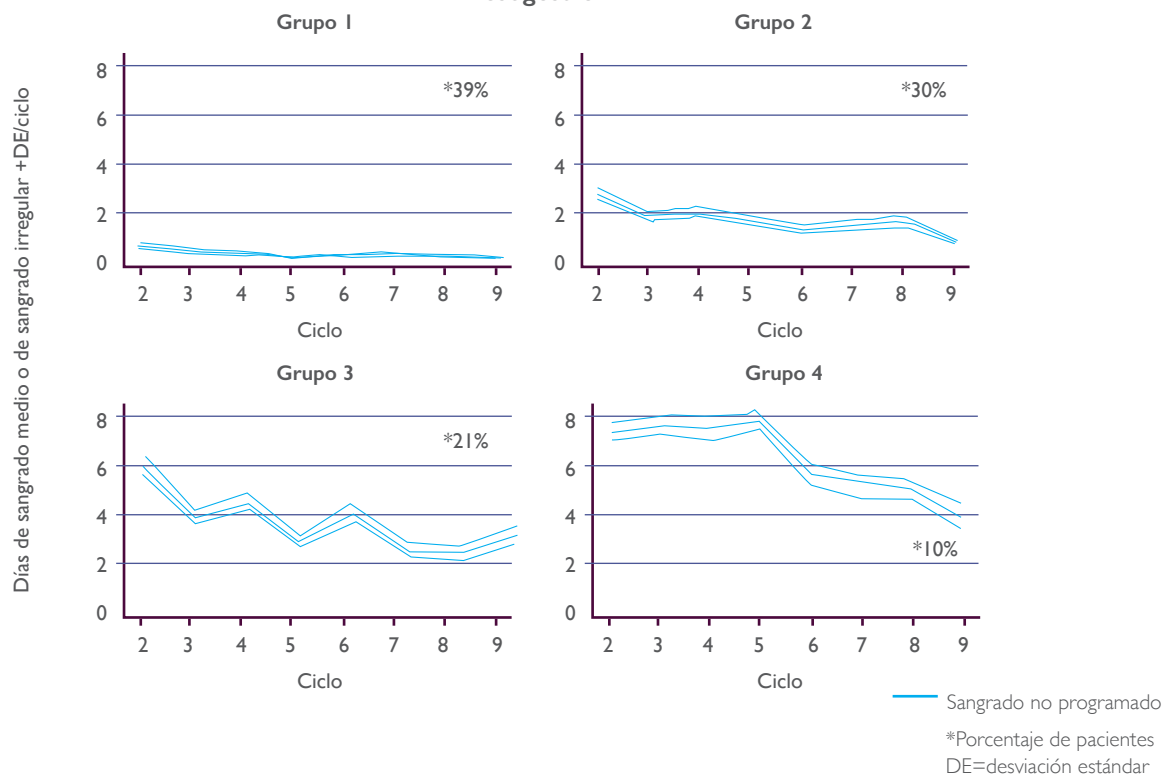
Un análisis innovador fue llevado a cabo para generar modelos matemáticos que permitieran predecir el patrón de sangrado en las usuarias de Slinda®, así como el de desogestrel. Para ello, se utilizaron los patrones de sangrado reportados en los estudios clínicos 301 y 302 del programa clínico fase III. En el análisis se consideró, para cada paciente, el número total de días por ciclo, con sangrados, tanto programados como no programados.²⁷

El modelo permitió identificar, en ambos estudios, 4 grupos de pacientes en función de la similitud de los datos, tomando en consideración variables basales como el antecedente de dismenorrea, o variables que se presentaron durante el estudio, como la adherencia al tratamiento (Gráfica 8).²⁷

Gráfica 8. Grupos de pacientes identificados con base en el patrón de sangrado²⁷



C. Estudio 302 Desogestrel



Los datos del estudio 301 mostraron que 60% de las mujeres que usaron Slinda® tuvieron poco o ningún sangrado/manchado no programado (grupos 1 y 2), mientras que 87% experimentó una situación favorable con Slinda® (grupos 1, 2 y 3). Por su parte, las participantes que tuvieron mayor sangrado o manchado no programado representaron el 13% (grupo 4) (Gráfica 8A).²⁷

Los patrones de sangrado entre las pacientes del estudio 302 fueron comparables con los del estudio 301 (Gráfica 8B). El 63% de las mujeres tuvo poco o ningún sangrado/manchado no programado (grupos 1 y 2) y 95% tuvo una experiencia favorable con Slinda® (grupos 1, 2 y 3), en contraste con el grupo de desogestrel, en donde solo el 79% de las participantes tuvieron una experiencia favorable (grupos 1, 2 y 4) (Gráfica 8C).²⁷

En términos predictivos, los resultados que arrojó el reporte ARIANA indican que la mayoría de las usuarias de Slinda® tendrá una baja probabilidad de presentar sangrado o manchado no programado. También se confirmó que Slinda® proporciona un patrón de sangrado más predecible y tolerable en comparación con desogestrel.²⁷

Un elemento útil que ofrece este análisis es la regla de previsibilidad de 3 meses, la cual indica que una vez que una usuaria entra en cualquiera de estos grupos (I-IV), será muy probable que permanezca ahí en los siguientes ciclos. Con Slinda®, la mayoría de las usuarias (87%) que inicien con un control de ciclo favorable desde los primeros tres ciclos, continuarán con un control adecuado en los siguientes ciclos.²⁷ Esta característica es potencialmente útil para ayudar a las usuarias a permanecer en la terapia anticonceptiva con Slinda®.

Reducción de la dismenorrea: seguridad y tolerabilidad en adolescentes (estudio 304)

Los beneficios de Slinda® en la reducción de la dismenorrea se demostraron en el estudio 304, el primero, hasta la fecha, en incluir usuarias adolescentes dentro de un programa de desarrollo clínico con anticonceptivos hormonales orales. El estudio fue diseñado para evaluar prospectivamente la seguridad y la tolerabilidad de Slinda® (24+4) en adolescentes de 12 a 17 años de edad durante 6 ciclos (Tabla 13).²⁶

El estudio consistió en una fase de selección [V1a], una visita de dispensación de Slinda® [V1b], seis ciclos de tratamiento de 28 días [visitas V2 a V6] y un seguimiento [visita 10 a 14 días después de la última ingesta de Slinda®]. Una fase opcional de extensión incluyó los ciclos de tratamiento 7-13 y cuatro visitas [V6a (entrevista telefónica), V7, V7a (entrevista telefónica) y V8].²⁶

Tabla 13. Resumen del estudio clínico pivotal de Slinda® en adolescentes (304)²⁶

	Slinda® 304
Objetivos	Seguridad y tolerabilidad, incluido el patrón de sangrado
Diseño	Estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, no controlado
Población de estudio	Adolescentes (12 a 17 años)
No. de participantes	Planeados: 130 Recibieron Slinda®: 103 Analizados: 102
Dosificación	Drospirenona 4 mg (24+4); oral una vez al día, 6 ciclos (+ 7 ciclos opcionales)

De las 47 participantes (46.1%) que informaron haber experimentado dismenorrea dentro de los seis ciclos previos a la primera visita, 31 (66%) de ellas no tuvieron más ese padecimiento en la visita 6 (ciclo 6), mientras que 27 (57.4%) no la tuvieron en la visita 8 (ciclo 13) (Tabla 14).²⁶

Tabla 14. Características de la dismenorrea (%) (estudio 304)²⁶

	Sin dismenorrea	Leve	Moderada	Severa
Ciclo 1	0	29.8	48.9	21.3
Ciclo 6	66.0	19.1	6.4	4.3
Ciclo 13	57.4	10.6	2.1	4.3

Antes del estudio, la dismenorrea de intensidad moderada se notificó con mayor frecuencia. La dismenorrea de intensidad grave dentro de los seis ciclos previos a la primera visita se documentó en 10 participantes. En la visita 6 y en la visita 8, prevaleció la dismenorrea de leve intensidad y solo

se reportó que dos participantes tenían dismenorrea de intensidad severa en cada una de estas visitas.²⁶

Por otra parte, la medicación para el alivio del dolor relacionado con la dismenorrea fue utilizada por 24 (51.1%) de 47 pacientes, antes de la selección. En la visita 6 este número disminuyó a seis participantes (12.8%) y en la visita 8 a una (2.1%). Al finalizar el estudio, un 72.3% de las usuarias no requirió medicación para la dismenorrea (Tabla 15).²⁶

Tabla 15. Uso de medicamento para tratar la dismenorrea (%) (estudio 304)²⁶

	Sí	No
Ciclo 1	51.1	48.9
Ciclo 6	12.8	83.0
Ciclo 13	2.1	72.3

Con estos datos Slinda® demuestra un beneficio adicional para las usuarias, al disminuir la incidencia e intensidad de la dismenorrea, así como el uso de la medicación para el alivio del dolor.²⁶

Beneficios en la piel

Puesto que el uso de anticonceptivos hormonales que contienen progestinas, por lo general, se relaciona con la aparición de acné entre las usuarias, las diferentes generaciones de estos fármacos han ido reduciendo la dosis hormonal en su contenido; sin embargo, aún persisten los efectos indeseables vinculados a sus efectos ligeramente androgénicos, como la seborrea y el acné.²⁸ Entre las progestinas que tienen efectos androgénicos podemos mencionar el desogestrel y el levonorgestrel.²⁹

La evidencia científica indica que la drospirenona, en combinación con EE, ha demostrado reducir el acné en un esquema de 24+4.³⁰ Estos efectos antiacné pueden atribuirse al hecho de que la drospirenona es la única progestina con propiedades duales antiandrogénicas (bloqueo directo del receptor de andrógenos y la no unión a la globulina fijadora de hormonas sexuales, por lo que no induce un aumento de los andrógenos libres).²⁹

Durante el estudio 302 del programa clínico de Slinda®, el informe de casos de acné fue menor (3.1%) en comparación con desogestrel (5.7%).¹⁶ En el estudio 301, el acné, como un evento adverso posiblemente relacionado con Slinda®, se presentó en 5.5% de las usuarias.¹⁵ Por su parte, el estudio 303 reportó

una incidencia de acné en 3.5%¹⁷ de las usuarias, mientras que en el estudio 304 representó un 3.9% como posiblemente relacionado al tratamiento.²⁶ Estos datos permiten concluir que Slinda® demuestra mínimos efectos negativos en la piel por la propiedad antiandrogénica de la drospirenona.²⁹

SEGURIDAD

Seguridad cardiovascular: parámetros hemostáticos

En un estudio a largo plazo (Regidor P, et al., 2016) se evaluó el impacto de Slinda® sobre los factores de coagulación y sus posibles riesgos tromboticos desde un punto de vista hemostático. Se conformaron dos grupos de estudio: uno incluyó a 39 participantes que recibieron Slinda® (24+4) y el otro integró a 29 participantes que recibieron 75 mcg de desogestrel al día en un periodo continuo durante 9 ciclos. Los parámetros hemostáticos que se evaluaron fueron: resistencia a la proteína C activada (PCA), antitrombina III (ATIII), dímero D, proteína C reactiva (PCR), y factores de coagulación VII y VIII (Tabla 16).³¹

Los valores basales del factor de coagulación VII (FVII) fueron más bajos en el grupo de Slinda® (1.123, DE 0.2486) en comparación con el grupo de desogestrel (1.241, DE 0.2607). Los valores objetivos medios de FVII fueron comparables entre los dos grupos, pero el cambio desde la basal hasta el valor objetivo fue más pronunciado con Slinda®, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0088$).³¹

La proteína C reactiva (PCR) media basal en el grupo de Slinda® (1.140, DE 0.2052) fue también más baja que en el grupo de desogestrel (1.293, DE 0.2447; $p=0.0069$). Los cambios en los valores objetivo fueron idénticos (1.108, DE 0.1688) para Slinda® vs. desogestrel (1.136, DE 0.2230). La diferencia en el cambio medio de la PCR desde la basal hasta el objetivo final fue de 0.0332 para Slinda® vs. 0.157 con desogestrel ($p=0.0249$). La diferencia en el cambio del factor de coagulación VII (FVII) y la actividad de la proteína C durante el estudio pueden atribuirse a las diferencias de nivel de referencia.³¹

Una reducción importante en la cantidad de dímero D se observó en el grupo de Slinda®. Los valores basales 264.9 ng/mL, bajaron a 215.0 ng/mL, mientras que en el grupo de desogestrel hubo un aumento de 201.4 ng/mL a 281.5 ng/mL. Esto muestra que Slinda® reduce la síntesis de productos de fibrina, por lo que no tiene efectos coagulantes.³¹

Los resultados del estudio demostraron que Slinda® no influye en los parámetros hemostáticos y no afecta el equilibrio entre los factores de anticoagulación y procoagulación. En este sentido, puede considerarse que Slinda® es seguro, según los cambios potenciales de la coagulación sanguínea, ya que no hay efecto en los factores de coagulación que se sintetizan en el hígado.³¹

Seguridad cardiovascular: efectos en hipertensión leve

Se ha observado que la administración de drospirenona en combinación con estrógenos durante 6 meses se asocia con una leve disminución de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD).³² Este ligero impacto en la presión arterial también se demostró cuando se comparó drospirenona 3 mg con desogestrel 150 mcg.³³ Estos hallazgos se deben probablemente a la acción antimineralocorticoide de la drospirenona.²⁹

Los efectos de Slinda® sobre la presión arterial fueron analizados en los estudios 301, 302 y 303 del programa clínico fase III, con una muestra de 2,577 participantes.¹⁵⁻¹⁷

En el estudio 301 se observó una disminución mediana de 8 mmHg en la PAS y 5 mmHg en la PAD, a lo largo del tiempo, en las participantes que tenían valores basales de PAS ≥ 130 mmHg o PAD ≥ 85 mmHg ($n=142$). En el subgrupo de participantes con valores basales de PAS < 130 mmHg y PAD < 85 mmHg ($n=548$), el cambio absoluto mediano fue de 0.00 mmHg para PAS y PAD (Gráfica 9A).¹⁵

Los datos del estudio 302 reportaron que las participantes con valores basales de PAS ≥ 130 mmHg o PAD ≥ 85 mmHg ($n=131$) presentaron una disminución mediana, a lo largo del tiempo, de 7.0 mmHg con Slinda® ($n=130$) y de 8.0 mmHg

Tabla 16. Valores basales y objetivo de los parámetros hemostáticos con el tratamiento de Slinda®³¹

	Resistencia a PCA	ATIII	FVII	FVIII	PCR	Dímero-D
Basal	2.711	0.946	1.123	0.939	1.140	264.9
Objetivo	2.999	0.99	1.066	1.012	1.108	215

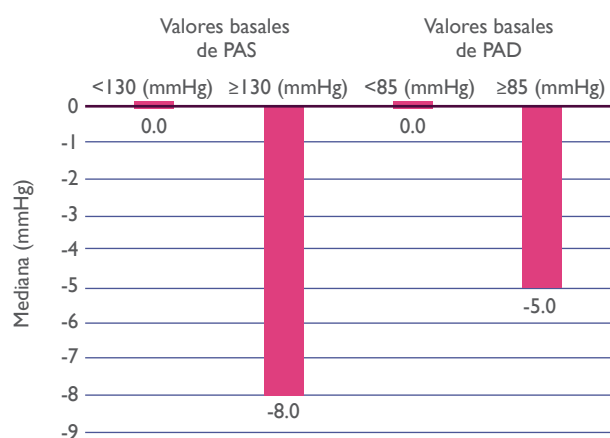
con desogestrel (n=41). También se observó una disminución mediana de 5.5 mmHg de la PAD con Slinda® y de 5.0 mmHg con desogestrel. En los subgrupos de participantes con valores basales de PAS <130 mmHg y PAD <85 mmHg el cambio absoluto mediano fue de 0.00 mmHg para PAS y PAD tanto para Slinda® (n=723) como para desogestrel (n=287) (Gráfica 9B).¹⁶

En el estudio 303, el subgrupo de participantes con PAS <130 mmHg y PAD <85 mmHg (n=887) no mostró cambios relevantes en la PAS y PAD, con un cambio mediano de 1.0 mmHg y 0.0 mmHg, respectivamente, desde el inicio del estudio hasta la visita 6. Mientras que el subgrupo de participantes con PAS ≥ 130 mmHg o PAD ≥ 85 mmHg (n=119) mostró una disminución de la presión arterial con un cambio mediano en la PAS de -8.0 mmHg y de -6.0 mmHg en la PAD (Gráfica 9C).¹⁷

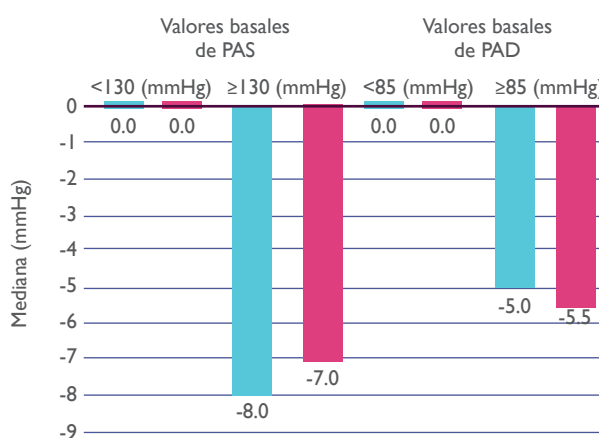
En general, no se observaron cambios relevantes de la PAS o PAD en los tres estudios desde los valores basales hasta el objetivo final de los mismos. En los subgrupos de participantes con valores basales de PAS ≥130 mmHg o PAD ≥85 mmHg, se presentaron moderados decrementos de la PAS y PAD a lo largo del tiempo. En cambio, en los subgrupos con valores basales de PAS <130 mmHg y PAD <85 mmHg no se observaron cambios absolutos en la presión arterial. Así, se demuestra que Slinda® tiene efectos neutros sobre la PA en mujeres normotensas, mientras que solo en las mujeres con hipertensión leve disminuye la presión arterial.¹⁵⁻¹⁷ Esta característica, sin afirmar que Slinda® tiene propiedades antihipertensivas, puede ofrecer un beneficio potencial para las mujeres con hipertensión leve en las que se considere iniciar anticoncepción con Slinda®.

Gráfica 9. Cambio de la presión arterial desde los valores basales de PAS y PAD (estudios 301, 302 y 303)¹⁵⁻¹⁷

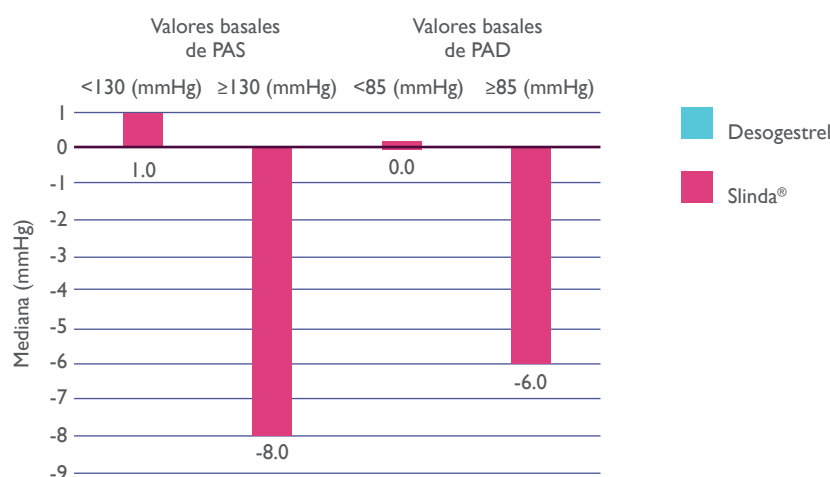
A. Estudio 301¹⁵



B. Estudio 302¹⁶



C. Estudio 303¹⁷



Seguridad ósea

Los parámetros relacionados con el metabolismo óseo fueron evaluados durante el programa clínico de Slinda®. Los niveles de estrógeno se registraron durante los estudios 202 y 203, al inicio y después de 2 ciclos de tratamiento, y los parámetros del metabolismo óseo se midieron en un subgrupo de sujetos en el estudio 302, al inicio y después de 9 ciclos de tratamiento.³⁴

Durante el estudio 202, se reportaron valores medios en los niveles de estradiol con Slinda® de 50.2 pg/mL para el ciclo 1 y 50.4 pg/mL para el ciclo 2 (Tabla 17),³² encontrándose dentro del rango habitual para las mujeres jóvenes que no usan anticonceptivos en la fase folicular del ciclo.^{34,35}

Por su parte, en el estudio 203, los niveles medios de estradiol después de la administración de Slinda® fueron de 58.3 pg/mL para el ciclo 1 y 66.9 pg/mL para el ciclo 2 (Tabla 17). Los niveles de estradiol también estuvieron dentro de rangos normales.³⁴

Tabla 17. Niveles de estradiol (pg/mL) por ciclo y valores de referencia

	202 ³⁴ N=27	203 ³⁴ N=25	Valores de referencia ³⁵
Ciclo 1	50.2	58.3	27-123
Ciclo 2	50.4	66.9	27-123

En el estudio 302, los niveles de marcadores de remodelación ósea estuvieron dentro del rango para mujeres premenopáusicas no tratadas con anticonceptivos, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los grupos de tratamiento entre los valores basales y los registrados en el ciclo 9.¹⁶

En resumen, los valores de estradiol durante el tratamiento con Slinda® concuerdan con los niveles reportados en otros anticonceptivos, incluidos los COC (Tabla 18), sin comprometer la seguridad ósea de las usuarias.³⁴

Seguridad en lactancia

Las recomendaciones de la OMS (2015) sugieren que las píldoras libres de estrógeno que solo contienen progestinas pueden ser utilizadas con seguridad durante la lactancia, ya que no modifican ni la cantidad ni la calidad de la leche materna.^{36,37}

Un estudio farmacocinético que evaluó la transferencia de drospirenona 3 mg/EE 0.03 mg a la leche materna, indicó que

la cantidad de drospirenona transferida a la leche materna fue de 635 ng (rango de 256.2-1,358 ng) en 24 horas; esto corresponde al 0.02% de la dosis materna. Suponiendo una ingesta diaria de 800 mL de leche materna, la cantidad de drospirenona que llega a un bebé sería de 3 mcg.³⁸

Tabla 18. Niveles de estradiol en sangre con el uso de diferentes anticonceptivos

Producto	Niveles de estradiol
Dienogest 2 mg ^{39,40}	37.2 pg/mL ³⁹ 67.8 pg/mL ^{*40}
Linestrenol 10 mg ⁴¹	42.6 pg/mL
Levonorgestrel 0.03 mg ⁴²	146.8 pg/mL ^{**}
Desogestrel 0.075 mg ⁴²	74 pg/mL [†]
DMPA 150 mg ⁴³	26.6 pg/mL
Slinda® ³⁴	50.2 – 66.9 pg/mL
Qlaira® ⁴⁴	51 pg/mL
Zoely® ⁴⁵	50 pg/mL

DMPA= acetato de medroxiprogesterona de depósito

* Valor convertido de 249.9 pmol/L

** Valor convertido de 539 pmol/L

† Valor convertido de 272 pmol/L

El estudio 107 del desarrollo clínico de Slinda® evaluó la transferencia de drospirenona 4 mg a la leche materna. Se encontró que la relación entre la concentración de drospirenona en la leche materna y en el plasma fue de 18.04% en 24 horas, lo que significa que hay una distribución mucho menor de drospirenona en la leche materna que en el plasma. El porcentaje de la concentración de drospirenona en la leche materna en un periodo de 24 horas fue de un rango entre 1.90 a 19.22 ng/mL, con un promedio de 5.60 ± 4.51 ng/mL. La cantidad total de drospirenona en la leche materna en promedio es de 4,478 ng durante un periodo de 24 horas. Esto representa un 0.11% de la dosis diaria materna, asumiendo un consumo diario de 800 mL.⁴⁵

Por lo tanto, se considera como una cantidad insignificante para el consumo del recién nacido, y hace a Slinda® seguro durante la lactancia.

Seguridad endometrial

El uso de COC se asocia con cambios en la histología del endometrio, como la inhibición del crecimiento y la diferenciación glandular, dando como resultado un endometrio inactivo o atrófico. En general, se considera que el efecto de los COC sobre el endometrio es atribuible al

componente del progestágeno, cuyos efectos están mediados por el receptor de progesterona.⁴⁶

Se piensa que los cambios inducidos en el endometrio por los COC evitan la hiperplasia y minimizan el riesgo de cáncer endometrial a largo plazo, además de que también podrían generar menos sangrado menstrual.⁴⁷ En este sentido, la seguridad endometrial y la prevención de la hiperplasia endometrial son los fundamentos más importantes y comunes para incluir un progestágeno en combinación con estrógenos para el tratamiento menopáusico.⁴⁸

La evidencia científica indica que las progestinas están asociadas con un alto grado de seguridad endometrial y son eficaces en la prevención de la hiperplasia endometrial.⁴⁸ La administración de drospirenona (3 mg) en combinación con EE (0.03 mg) en mujeres con historia de sangrado regular durante 13 ciclos indujo atrofia endometrial en 63% de las usuarias, también redujo el tamaño y número glandular después de 3 meses de uso.⁴⁷

Durante el programa clínico de Slinda® se evaluó el grosor del endometrio en cada uno de los ciclos de tratamiento en los estudios 202 y 203, y en el estudio 205, específico de seguridad endometrial. El grosor máximo promedio fue de 7.5 mm con el tratamiento de Slinda® en el estudio 202, similar al del grupo que recibió desogestrel, y de 6.6 mm en el estudio 203; la media fue de 2.5 mm después de un año de tratamiento.^{1,2}

Durante el estudio 205 se evaluaron los cambios endometriales mediante biopsia y no se detectó hiperplasia después de un año de tratamiento.¹

Eventos tromboembólicos

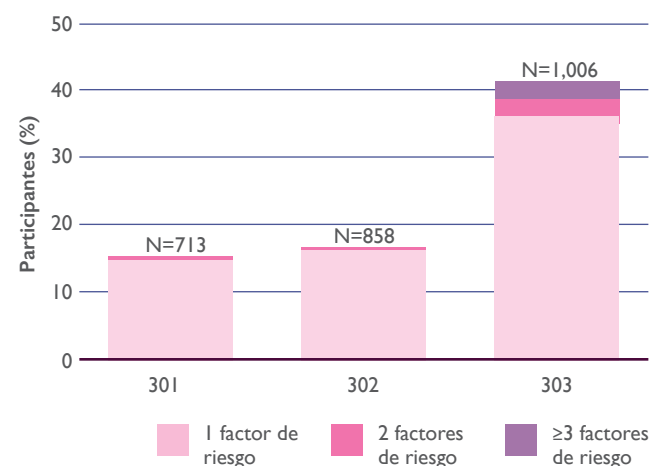
Durante todo el programa clínico de Slinda® (>20,000 ciclos) no hubo reportes de tromboembolismo venoso (TEV). Tampoco se reportaron casos de tromboembolismo arterial, infarto al miocardio, accidente cerebrovascular o embolia pulmonar.¹

Es de especial interés resaltar que en los estudios clínicos fase III, 301, 302 y 303, hubo un número importante de participantes con factores de riesgo para TEV. En el estudio 303, al menos 367 participantes (36.5%) tenían un factor de riesgo para TEV, mientras que, en los estudios 302 y 301, las participantes con un factor de riesgo fueron 139 (16.2%) y 104 (14.6%), respectivamente (Gráfica 10).¹⁵⁻¹⁷

Estos datos confirman los efectos neutros que tiene Slinda® sobre los parámetros hemostáticos reportados en un estudio a largo plazo (Regidor P. et al., 2016).³¹ Así, Slinda® se posiciona como una opción anticonceptiva segura

que puede prescribirse en mujeres con factores de riesgo tromboembólico sin incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos venosos ni arteriales.¹

Gráfica 10. Porcentaje de participantes con ≥1 factor(es) de riesgo tromboembólico¹⁵⁻¹⁷



Seguridad en poblaciones especiales

Impacto positivo en dismenorrea y control del ciclo en adolescentes

El estudio 304 del programa clínico fase III de Slinda® se diseñó especialmente para evaluar prospectivamente la seguridad y la tolerabilidad de Slinda® (24+4) en adolescentes de 12 a 17 años durante seis ciclos.²⁶

Como se revisó con anterioridad (ver pág. 24), el estudio consistió en una fase de selección, una visita de dispensación de Slinda®, seis ciclos de tratamiento de 28 días y un seguimiento (fase principal). Se incluyó una fase opcional de extensión para completar 7-13 ciclos de tratamiento.²⁶

El estudio reportó que de las 47 participantes (46.1%) que reportaron haber sufrido dismenorrea dentro de los seis ciclos previos a la primera visita, 31 (66%) no presentaron más dismenorrea en la visita 6, y 27 (57%) en la visita 8. Asimismo, las participantes reportaron una disminución de la intensidad de la dismenorrea a lo largo del estudio. En la visita 6 y en la 8, prevaleció la dismenorrea de intensidad leve y solo se informó que dos participantes tenían dismenorrea de intensidad severa en cada una de estas visitas.²⁶

Estos datos se asociaron con una reducción en el uso de medicamentos para aliviar el dolor relacionado con la dismenorrea.²⁶

El patrón de sangrado en el estudio 304, mostró una tendencia similar al que se informó en los estudios 301, 302 y 303 (ver págs. 20-22). Se observó una disminución en la incidencia general de sangrados y/o manchados desde el inicio hasta el último ciclo, incluida la fase principal y la de extensión (Gráfica 11). Analizado por periodos de referencia de 3 ciclos, la proporción de participantes que inició con sangrado o manchado disminuyó de 65.2% durante los ciclos 2-4 a 38.8% durante los ciclos 11-13. De la misma manera, la proporción de sangrado y/o manchado programado disminuyó de 77.5% durante los ciclos 2-4 a 43.3% durante los ciclos 11-13, mientras que la de sangrado no programado disminuyó de 73.0% a 61.2%.²⁶

Por otra parte, el número de participantes que reportaron ausencia de sangrado o manchado se incrementó con el tratamiento continuo de Slinda®. En general, tres participantes (5.1%) no tuvieron sangrado o manchado durante los ciclos 2-13. El número de participantes sin sangrado o manchado durante los 3 periodos de referencia del ciclo aumentaron de 12 participantes (13.5%) en los ciclos 2-4 a 17 participantes (25.4%) en los ciclos 11-13. Finalmente, cinco participantes (4.9%) terminaron prematuramente el estudio debido a metrorragia y una (1.0%) por amenorrea. Ninguno de estos eventos fue evaluado como severo.²⁶

En general, la aceptación de Slinda® por parte de las usuarias fue del 82.4%, del cual 47.1% calificaron su tolerabilidad como excelente, mientras que 35.3% la consideró buena. Ninguna de las usuarias la calificó como mala durante todo el estudio.²⁶

Cambios en el peso corporal

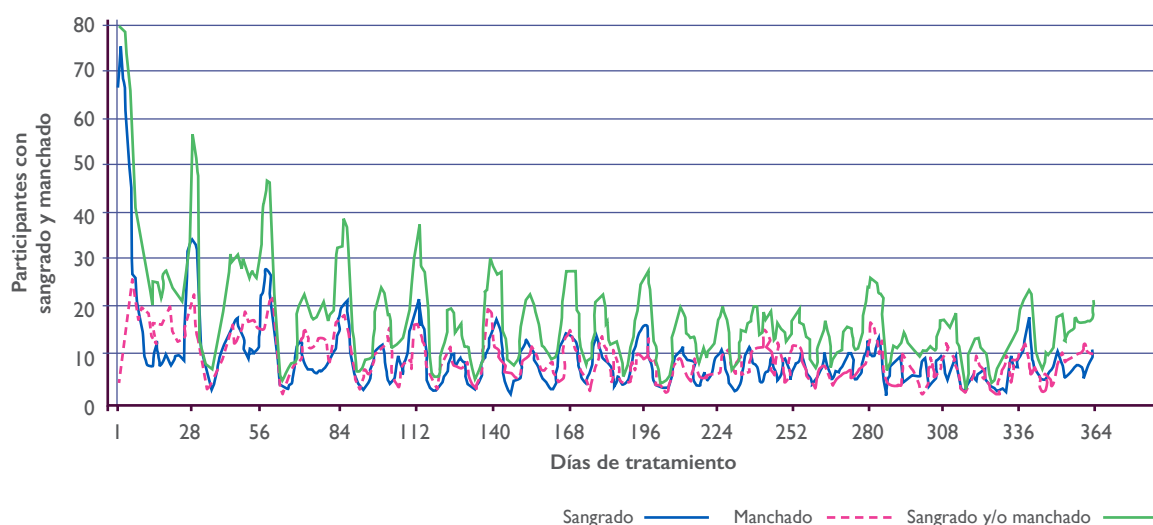
En general, durante el estudio 301, no hubo cambios en el peso corporal o el IMC, con el uso de Slinda®, en el subgrupo de participantes con IMC <30 kg/m². La mediana de los valores del peso corporal y el cambio absoluto de IMC desde el inicio hasta el punto final fueron de 0.00; mientras que en el subgrupo de IMC ≥30 kg/m², el peso corporal medio disminuyó en 1.00 kg y la mediana del IMC disminuyó en 0.40 kg/m² desde el inicio hasta el punto final.¹⁵

Durante el estudio 302, no se observaron cambios en el peso corporal ni en el IMC a lo largo del tiempo para el subgrupo de IMC <30 kg/m². Los cambios absolutos (mediana) del peso corporal y el IMC desde el inicio hasta el punto final fueron de 0.0 en ambos grupos de tratamiento (Slinda® vs. desogestrel). Se observaron algunas diferencias en el subgrupo IMC ≥30 kg/m².¹⁶

En el grupo de Slinda®, los cambios medios del peso corporal y el IMC fueron de 0.0, mientras que en el grupo de desogestrel fue de 0.5 kg y el del IMC de 0.20 kg/m². Sin embargo, debido a los pocos participantes del subgrupo de IMC ≥30 kg/m², la relevancia de estas diferencias es limitada.¹⁶

En resumen, no hubo cambios significativos en el peso corporal medio durante el curso de los estudios a corto plazo o los estudios a largo plazo en sujetos tratados con Slinda®.¹ Esto confirma los datos de la literatura, al concluir que la drospirenona no induce cambios significativos en el

Gráfica 11. Patrón de sangrado en adolescentes (estudio 304)²⁶

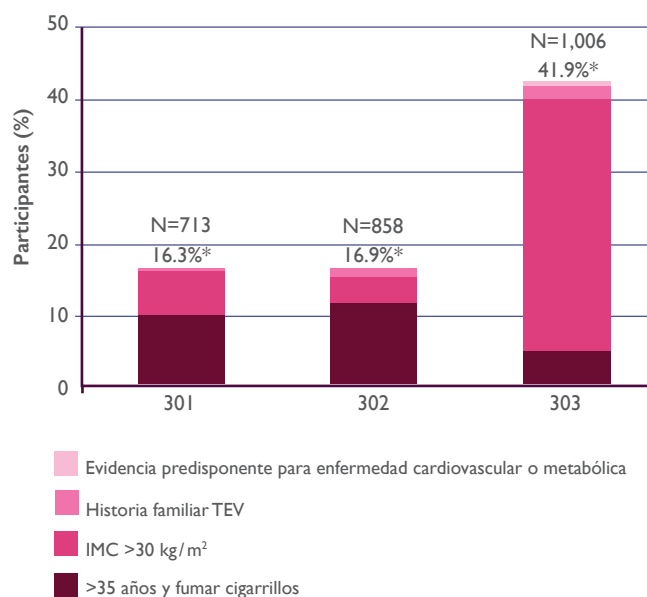


peso corporal, debido a su propiedad antimineralocorticoide, la cual favorece una disminución de la retención de líquidos y sodio.^{29,49}

Seguridad en población obesa

Durante el programa clínico, Slinda® demostró tener un perfil de seguridad tromboembólico favorable, incluso en participantes con factores de riesgo para TEV como la obesidad (Gráfica 12). El IMC >30 kg/m² fue el factor de riesgo más frecuente en las participantes del estudio 303, representando un 35.1%, con respecto a los porcentajes registrados en los estudios 301 (5.8%) y 302 (3.5%). Fumar cigarrillos en mujeres mayores de 35 años representó el factor de riesgo más frecuente en los estudios 301 y 302, representando un 10.1% y un 12%, respectivamente. En el estudio 303, la incidencia de este riesgo fue de 5.1%. La incidencia de historia familiar de enfermedad tromboembólica y la evidencia predisponente para enfermedad cardiovascular o metabólica fue menor en todos los estudios.¹⁵⁻¹⁷

Gráfica 12. Porcentaje de factores de riesgo en las participantes bajo tratamiento con Slinda®¹⁵⁻¹⁷



*porcentaje de pacientes con factores de riesgo para TEV

En resumen, aún en mujeres con factores de riesgo para TEV, es decir, con obesidad, mayores de 35 años de edad, y fumadoras, no se reportó ningún evento tromboembólico venoso o arterial.¹⁵⁻¹⁷

Pacientes con insuficiencia renal

Las participantes con insuficiencia renal no se incluyeron en los estudios del programa clínico de Slinda®. La única información disponible hasta el momento proviene de la literatura. Un estudio que evaluó los parámetros farmacocinéticos de drospirenona mostró una reducción de la depuración y un incremento de los valores de $C_{\text{máx}}$ y el área bajo la curva en 24 horas (AUC_{0-24}) en sujetos con insuficiencia renal moderada, en comparación con sujetos con función renal normal o insuficiencia renal leve. La $C_{\text{máx}}$ y la AUC_{0-24} aumentaron 18% y 37%, respectivamente, mientras que la depuración disminuyó un 27% en sujetos con insuficiencia renal moderada.⁵⁰

Se observó que la drospirenona no afectó los niveles medios de creatinina sérica, lo que sugiere que esta progestina no tiene un impacto negativo sobre la función renal en sujetos con insuficiencia renal. Asimismo, la drospirenona disminuyó las concentraciones séricas de sodio, efecto un poco más pronunciado en los grupos con insuficiencia renal. Este cambio refleja la propiedad antimineralocorticoide de drospirenona y es consistente con el incremento de la tasa de excreción de sodio observado en estudios previos con drospirenona en mujeres sanas.⁵⁰

Durante el programa clínico de Slinda®, los niveles séricos de potasio en las mujeres jóvenes sanas se mantuvieron estables.¹ Las mujeres con insuficiencia renal y niveles basales de potasio normales pueden desarrollar hiperpotasemia si se tratan con drospirenona y medicamentos ahorradores de potasio. El uso concomitante de más de un fármaco ahorrador de potasio podría conducir a un incremento de los niveles de potasio por encima del rango normal, en particular si los niveles están en el rango alto-normal antes del tratamiento.⁵⁰

Pacientes con insuficiencia hepática

Hasta el momento no se han realizado estudios específicos en mujeres con insuficiencia hepática en tratamiento con Slinda®. La única información disponible hasta el momento se halla en la literatura. En un estudio de dosis única en mujeres que tomaron un COC que contenía drospirenona, la depuración se redujo aproximadamente 50% en mujeres con insuficiencia hepática moderada, en comparación con aquellos con función hepática normal.¹¹ Asimismo, la exposición media a la drospirenona, en mujeres con insuficiencia hepática moderada fue aproximadamente tres

veces mayor que la exposición en mujeres con función hepática normal.⁵¹

Eventos adversos

El análisis de seguridad de Slinda® se realizó sobre los datos de los estudios de fases II (corto plazo) y III (largo plazo). En los estudios a corto plazo el evento adverso reportado con mayor frecuencia en los grupos de Slinda® y desogestrel, fue nasofaringitis. Durante los estudios a largo plazo, el 43.3% de las mujeres con Slinda® y el 45.2% de las mujeres con desogestrel reportaron al menos un evento adverso. Ninguno de estos se reportó en más del 5% de los sujetos en el grupo de Slinda®.¹ Los eventos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis, acné, cefalea y hemorragia vaginal (Tabla 19).^{15-17,26}

Tabla 19. Porcentaje de eventos adversos más frecuentes en los estudios fase III

	301*15	302**16	303**17	304**26
Hemorragia vaginal	1.4	3.7	5.3^	4.9^
Cefalea	4.5	4.4	6.4	5.9
Acné	6.3	3.1	3.5	6.9
Nasofaringitis	3.1	3.4	7.7	12.7

*Incidencia de eventos adversos >1.0%

**Incidencia de eventos adversos >2.0%

^Metrorragia

No hubo señales de seguridad respecto a la hiperpotasemia o la hiperglucemia. Se notificó hiperpotasemia en 2 mujeres con Slinda®, sin ningún signo clínico o electrocardiográfico, y con resolución sin ninguna intervención. Menos del 1% de las mujeres informaron un aumento anormal de los valores de referencia normales. Se informó hiperglucemia en una mujer con Slinda®, el cual se resolvió sin ninguna intervención.¹

Durante el estudio comparativo a largo plazo, se informó un aumento en la glucosa en ayunas en sangre desde el valor normal, al inicio, hasta los valores por encima del límite superior del rango para el 2% de los pacientes con Slinda® y el 2% de los sujetos con desogestrel.¹

Durante el programa clínico para Slinda®, no hubo informes de tromboembolismo venoso o arterial. El análisis de los parámetros hemostáticos realizado durante un estudio a largo plazo (Regidor P. et al., 2016) demostró que Slinda® no afecta el equilibrio entre los factores de anticoagulación

y procoagulación, por lo tanto, no se espera un incremento adicional del riesgo de TEV, respecto al ya conocido para drospirenona en combinación con etinilestradiol.⁵²

Los niveles de estrógeno durante los estudios 202 y 203 estuvieron dentro del rango normal para las mujeres jóvenes que no tomaban anticonceptivos en la fase folicular temprana del ciclo. Durante el estudio 302, los niveles de marcadores de remodelación ósea estuvieron dentro del rango para mujeres premenopáusicas no tratadas con anticonceptivos, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento.^{1,34,35}

La administración a corto y largo plazos de Slinda® no se asoció con ningún cambio significativo en los parámetros hematológicos o bioquímicos. Hubo poco impacto en los lípidos, no hubo cambios clínicamente relevantes en los parámetros del hígado ni efectos significativos en la presión arterial, el peso corporal y los parámetros electrocardiográficos.¹

No hubo informes de malignidad, ni signos de alteración del endometrio. Tampoco hubo reportes de muerte durante el programa clínico de Slinda®.¹

Conclusiones

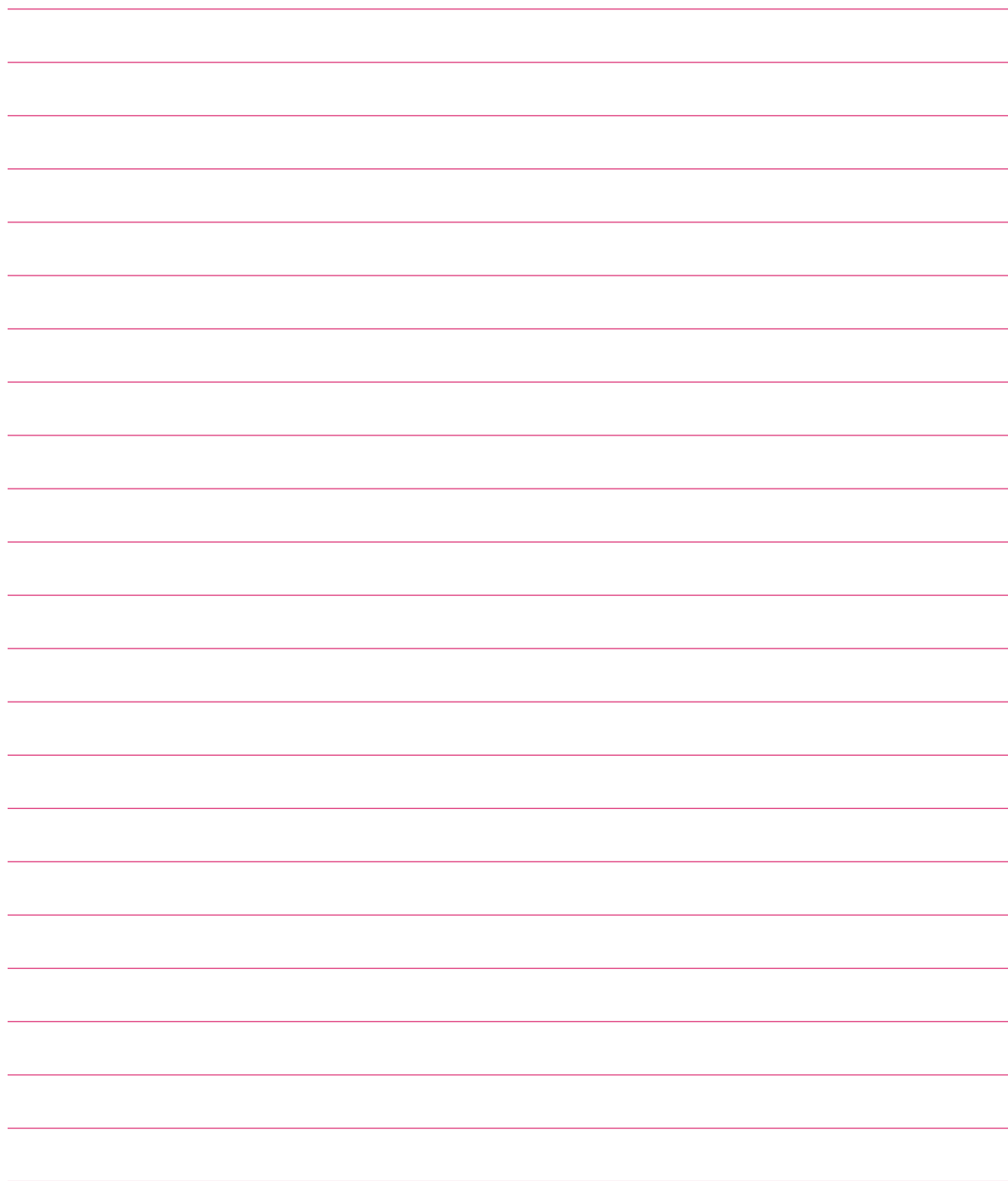
Slinda®, una píldora con 4 mg de drospirenona no micronizada, ha demostrado ser producto innovador que ofrece grandes beneficios en comparación con otras formulaciones utilizadas en anticoncepción oral:

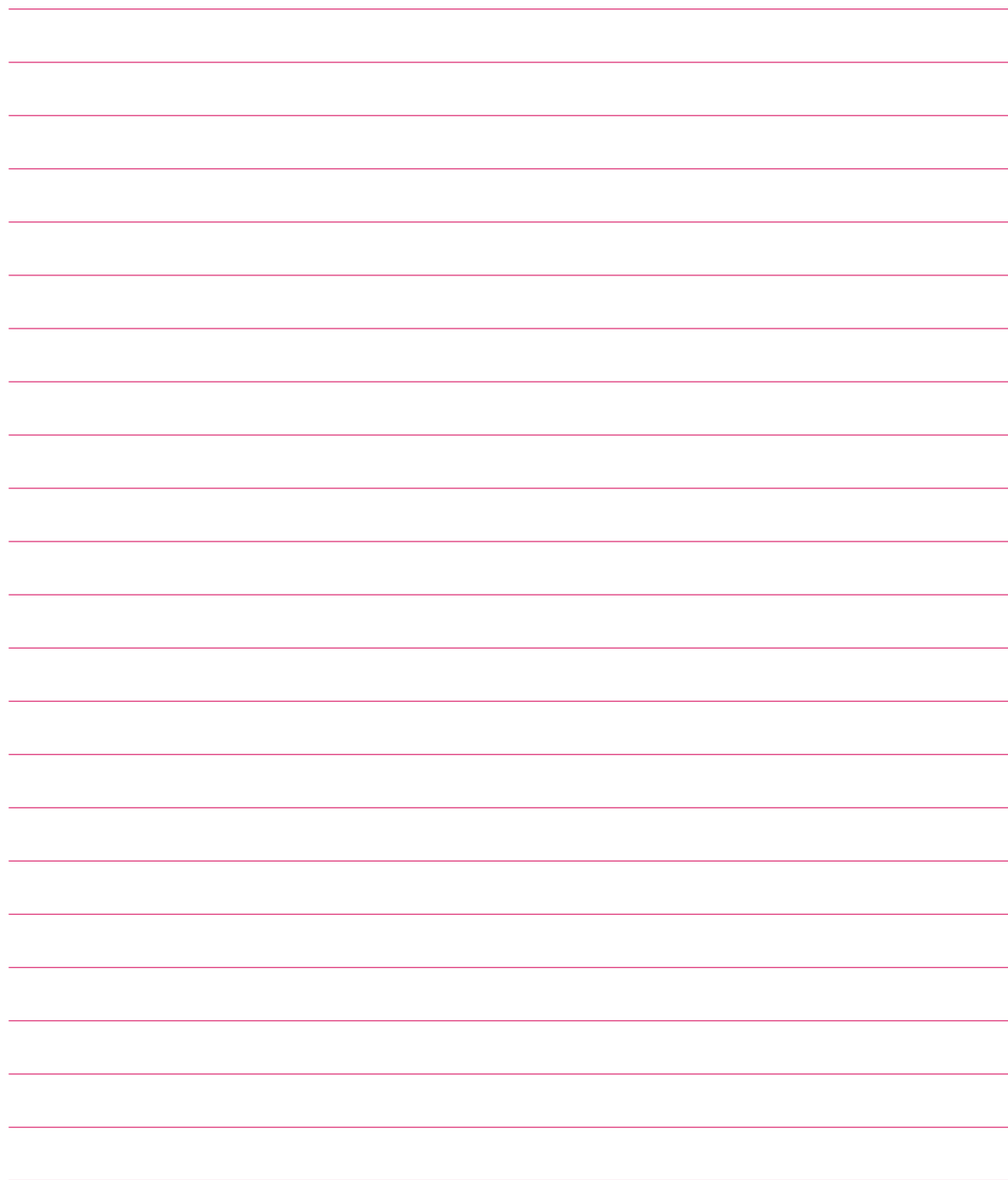
- Slinda® puede ser utilizada en todas las etapas de la vida reproductiva de las mujeres debido a su favorable perfil de eficacia y seguridad. Asimismo, al estar libre de estrógeno, Slinda® puede ser prescrita durante la lactancia y la adolescencia sin mayor riesgo.
- Slinda® no influye en los parámetros hemostáticos y no afecta el equilibrio entre los factores de anticoagulación y procoagulación. Por lo que, en mujeres con riesgo vascular por obesidad, hipertensión, hiperglucemia, y enfermedad renal o hepática, Slinda® es la opción anticonceptiva más segura.
- La eficacia de Slinda®, determinada por el índice de Pearl, es comparable a la de los COC y no se ve afectada en usuarias con obesidad o sobrepeso.
- Slinda® favorece un patrón de sangrado predecible y tolerable, además de protección endometrial; los cuales contribuyen a una alta adherencia al tratamiento.
- Slinda® demuestra un beneficio adicional para las usuarias, al disminuir la incidencia e intensidad de la dismenorrea, así como el uso de la medicación para el alivio del dolor.

Referencias

1. Chemo. Drospirenone Velvian Clinical Overview. 2015.
2. Duijkers I, Heger D, Drouin D, et al. A randomised study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. *Euro Jour Contracept Reprod Health Care* 2015;1-9.
3. Rosenberg M, Waugh M, Burnhill M. Compliance, counselling and satisfaction with oral contraceptives: a prospective evaluation. *Fam Plann Perspect* 1998;30:89-92.
4. Ortho Micronor®. Product Information. Janssen Ortho LLC. 2017.
5. Cerazette®. Summary of Product Characteristics. Merck Sharp & Dohme Limited, 2019.
6. Oralia®, Información para prescribir. Investigación Farmacéutica, S.A. de C.V.
7. Yasmin®. Summary of Product Characteristics. Bayer® PLC, 2018.
8. Yasminelle®, Ficha técnica. Bayer Hispania, S.L. 2018.
9. Belara®, Información para prescribir. Grünenthal de México, S.A. de C.V.
10. Microgynon®, Información para prescribir. Bayer México, S.A. de C.V.
11. Yaz®. Ficha técnica. Bayer Hispania, S.L. 2018.
12. Zoely®, Información para prescribir. Schering-Plough, S.A. de C.V.
13. Duijkers I, Heger D, Enrico D, Skouby S. Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. *Contraception* 2016;93:303-309.
14. Aksoy M, Guven S, Tosun I, et al. The effect of ethinyl estradiol and drospirenone-containing oral contraceptives upon mucoprotein content of cervical mucus. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012;164:40-43.
15. León Farma. CF111/301. Clinical Study Report. A Pivotal, Multicenter, Non-Comparative Trial on the Contraceptive Efficacy, Safety and Tolerability of Drospirenone as LF111 During 13 Cycles. 13 June 2014.
16. León Farma. CF111/302. Clinical Study Report. A Pivotal, Multicentre, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Trial on the Contraceptive Efficacy, Tolerability and Safety of LF111 (Drospirenone) Over 9 Cycles in Comparison with Desogestrel 0.075 mg. July 2014.
17. León Farma. CF111/303. Clinical Trial Report. A Pivotal, Multicenter, Non-comparative Trial on the Contraceptive Efficacy, safety, Tolerability and Pharmacokinetics of LF111 (Drospirenone 4.0 mg) During 13 Cycles. 16 May 2018.
18. Loette®. Product Monography. Wyeth®
19. Gerlinger C, Trussel J, Mellinger U, et al. Different Pearl Indices in studies of hormonal contraceptives in the United States: Impact of study population. *Contraception* 2014;90(2):142-146.
20. LoSeasonique®. Prescribin Information. Duramed Pharmaceuticals, Inc. 2008.
21. Lo Lestrin Fe®. Prescribing Information. Warner Chilcott Company, LLC.
22. Quartette®. Prescribing Information. Teva Women's Health, Inc. 2013.
23. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. 2018. Consultado en Marzo 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
24. Robinson J, Burke A. Obesity and hormonal contraceptive efficacy. *Womens Health (Lond Engl)* 2013;9(5):453-466.
25. Society of Family Planning. Contraceptive considerations in obese women. *Contraception* 2009;1-8.
26. León Farma. CF111/304. Clinical Trial Report. Multicenter, Open-label Trial to assess the Safety and Tolerability of LF111 (Drospirenone 4.0 mg) Over 6 Cycles in female Adolescents, with a 7-cycle extension phase. 10 Mar 2017.
27. Exeltis®. Data on File. Analysis Report. Ariana Pharma.
28. González C, Souza M, Martín P, et al. La píldora anticonceptiva a debate. *Enfermería Universitaria* 2013;10(3):98-104.
29. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000;62:29-38.
30. Maloney J, Dietze P, Watson D, et al. Treatment of Acne Using a 3-Milligram Drospirenone/20-Microgram Ethinyl Estradiol Oral Contraceptive Administered in a 24/4 Regimen. *Obstet Gynecol* 2008;112:773-81.
31. Regidor P, Colli E, Schindler A. Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 µg per day. *Gynecol Endocrinol* 2016;1-3.
32. Oelkers W, Helmershorst M, Wuttke W, et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:204-213.
33. Gaspard U, Scheen A, Endrikat J, et al. A randomized study over 13 cycles to assess the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2003;67:423-429.
34. Hadji P. Expert opinion with regard to the existing data on Drospirenone 4 mg (Slinda®) and its potential effect on the bone. 2015.
35. Medscape. Estradiol, Reference Range. 2015. Consultado en Marzo 2018. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/2089003-overview>

-
36. WHO, RHR, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Family Planning: A Global Handbook for Providers (2018 update). Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2018.
37. Bjarnadóttir R, Gottfredsdóttir H, Sigurdardóttir K, et al. Comparative study of the effects of a progestogen-only pill containing desogestrel and an intrauterine contraceptive device in lactating women. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1174-1180.
38. Blode H, Foidart J, Heithecker R. Transfer of drospirenone to breast milk after a single oral administration of 3 mg drospirenone + 30 µg ethinylestradiol to healthy lactating women. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 2001;6:167-171.
39. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obste. Gynaecol Res* 2009;35(6):1069-1076.
40. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Human Reproduction* 2010;25(3):633-641.
41. Regidor P, Regidor M, Schmidt M, et al. Prospective randomized study comparing the GnRH-agonist leuporelin acetate and the gestagen lynestrenol in the treatment of severe endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:202-209.
42. Rice C, Killick S, Dieben T, et al. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 µg and levonorgestrel 30 µg daily. *Human Reproduction* 1999;14(4):982-985.
43. Miller L, Patton D, Meier A, et al. Depomedroxyprogesterone-induced Hypoestrogenism and Changes in Vaginal Flora and Epithelium. *Obstet Gynecol* 2000;96:431-439.
44. Qlaira®, Summary of Product Characteristics. Bayer plc. 2018.
45. León Farma. CF111/107. Open label, non-comparative, single centre study to evaluate the transfer of Drospirenone to breast milk after reaching steady state upon oral administration of LF 111 in healthy lactating female volunteers. 05 January 2015.
46. Bitzer J, Parke S, Roemer T, et al. Endometrial safety of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. *International Journal of Women's Health* 2011;3:127-132.
47. Lüdicke F, Johannisson E, Helmerhorst F, et al. Effect of a combined oral contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 mcg of ethinyl estradiol on the human endometrium. *Fertility and Sterility* 2001;76(7):102-107.
48. Shulman L. A Review of Drospirenone for Safety and Tolerability and Effects on Endometrial Safety and Lipid Parameters Contrasted with Medroxyprogesterone Acetate, Levonorgestrel, and Micronized Progesterone. *Journal of Women's Health* 2006;15(5):584-590.
49. Foidart J. Added benefits of drospirenone for compliance. *Climacteric* 2005;8(Suppl 3):28-34.
50. Schürmann R, Blode H, Benda N, et al. Effect of Drospirenone on Serum Potassium and Drospirenone Pharmacokinetics in Women With Normal or Impaired Renal Function. *Journal of Clinical Pharmacology* 2006;46:867-875.
51. Yasmin®. Full Prescribing Information. FDA.
52. Lidegaard Ø, Hougaard L, Wessel C. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.









MATERIAL PARA USO EXCLUSIVO DEL PROFESIONAL DE LA SALUD