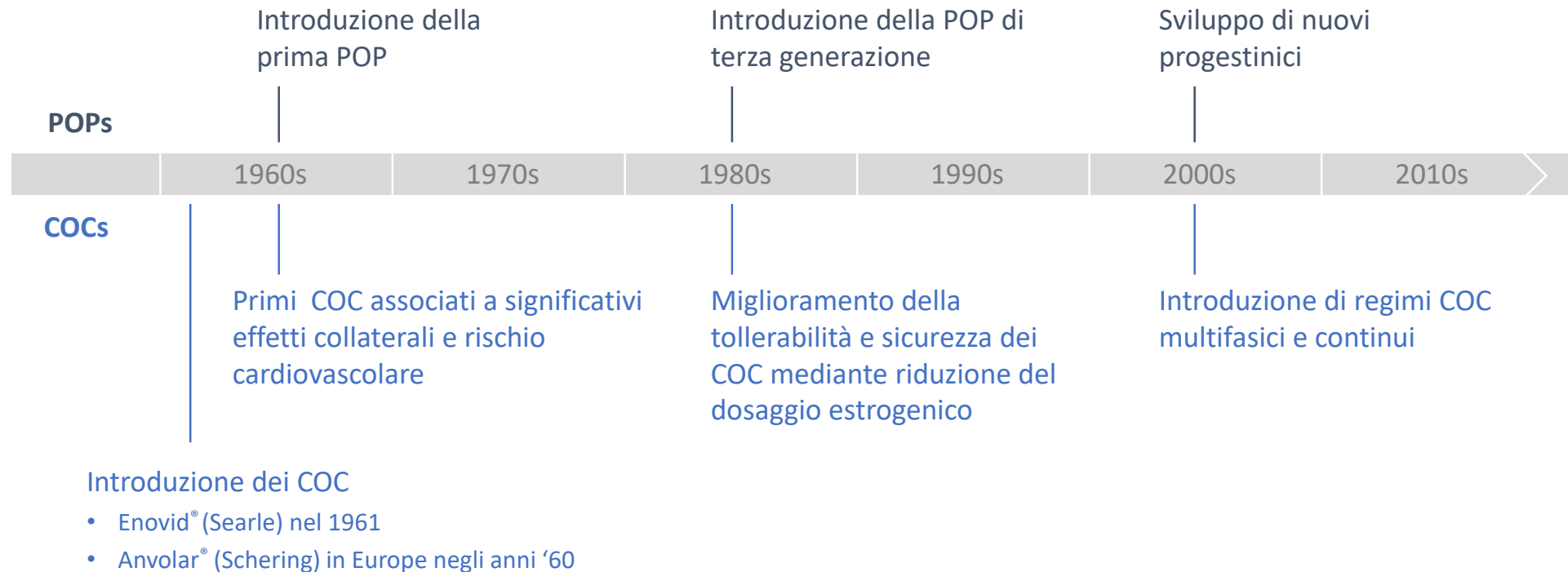


LA CONTRACCCEZIONE ORALE CON SOLO PROGESTINICO

M.Selvetti

L'introduzione della contraccezione orale ha rivoluzionato il concetto di pianificazione familiare e la vita delle donne¹



Funzioni del progestinico nella contraccezione

1. Inibizione dell'ovulazione
2. Trasformazione dell'endometrio
3. Influenza sul muco cervicale
➔ effetti diretti sull'utero

Progestinico =
Efficacia contraccettiva

Funzioni dell'estrogeno nella contraccezione

1. Stabilità dell'endometrio
2. Blocco dello sviluppo
follicolare

Estrogeno =
Stabilità del ciclo

COC sono associati ad effetti collaterali che possono portare ad interruzione del trattamento

- Cefalea ormono-dipendente
- Emicrania mestruale (da sospensione)
- Tensione mammaria
- Alterazioni del tono dell'umore
- Gonfiore
- Nausea

Questi sintomi sono associati alla componente estrogenica dei COC e all'interazione coi progestinici¹

Miglioramenti nella tollerabilità e sicurezza dei COC sono stati ottenuti mediante

- Riduzione della dose estrogenica³
- Sviluppo di nuovi progestinici⁴
- Introduzione di diversi sistemi di rilascio ormonale⁵

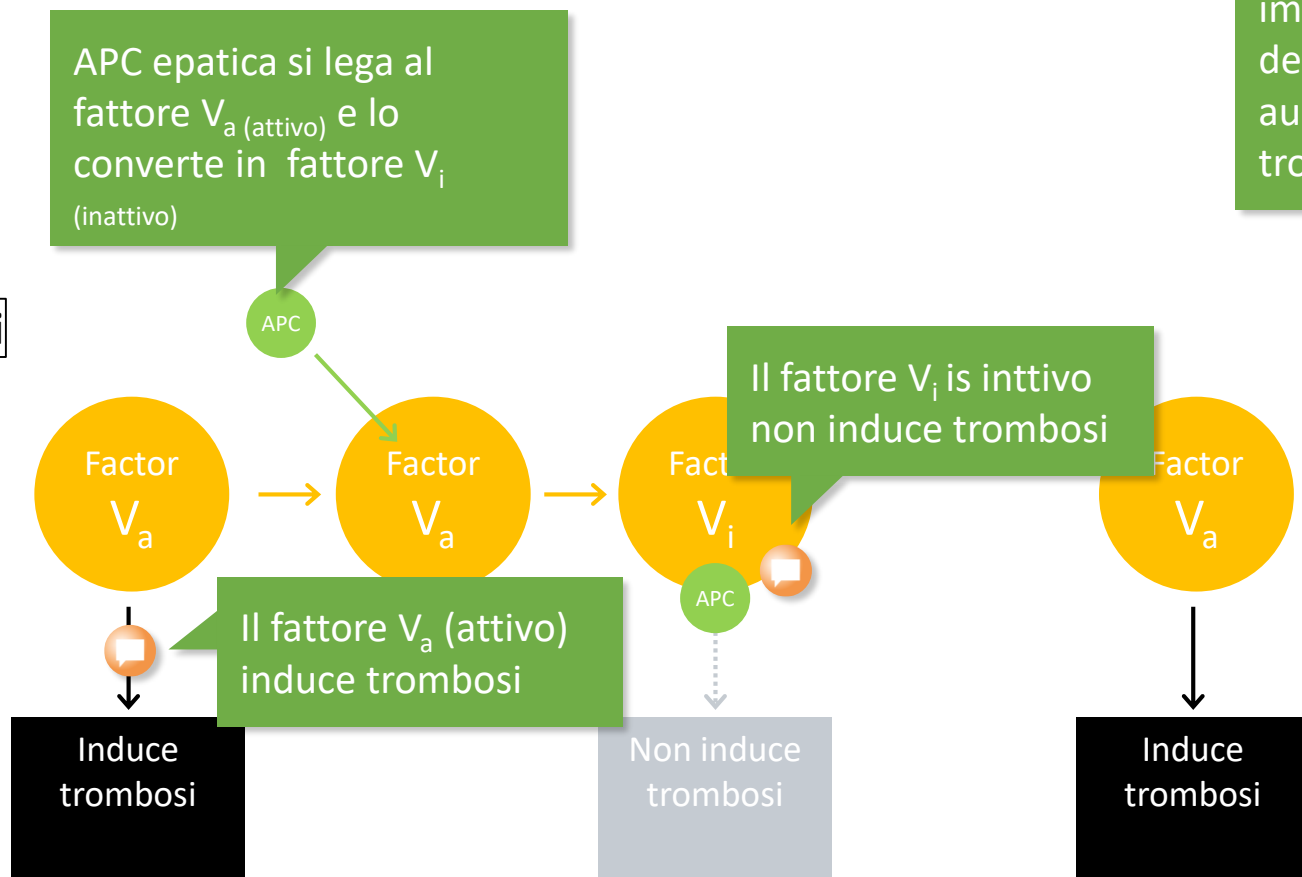
- COC si associano ad aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV)¹
- Il rischio maggiore si ha in donne con fattori di rischio cardiovascolare²
 - Uso di tabacco
 - Ipertensione arteriosa
 - Diabete
 - Obesità
 - Storia di trombosi
 - Anomalie della coagulazione

Vi è ancora necessità di una contraccettione ormonale più sicura, con un miglior bilanciamento tra efficacia e tollerabilità

1. Ahrendt H.-J. Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol. 5(3): 152 (2009) 2. Chandra A, Vital Health Stat. 23(25), 1–160 (2005) 3. Curr Med Res Opin. Aug;26(8):1947–1955 (2010)
4. Elger W Steroids. 68:891–905 (2003). 5. J Am Acad Nurse Pract. 22(2):81–91 (2010).

L'aumentato rischio di TEV è associato alla presenza di estrogeno

Senza estrogeni



Gli estrogeni bloccano l'APC impedendo la conversione del fattore V_a a fattore V_i , aumentando quindi il rischio trombotico

Con estrogeni

Gli estrogeni attivano la coagulazione, creando una resistenza parziale all'APC.

L'assenza di estrogeni non influisce sull'inattivazione del fattore V APC-indotta

Le linee guida dell'OMS raccomandano le POP in un'ampia gamma di pazienti

Le POP sono identificate come Categoria 1 e 2 in una gamma molto più ampia di pazienti rispetto ai COC¹

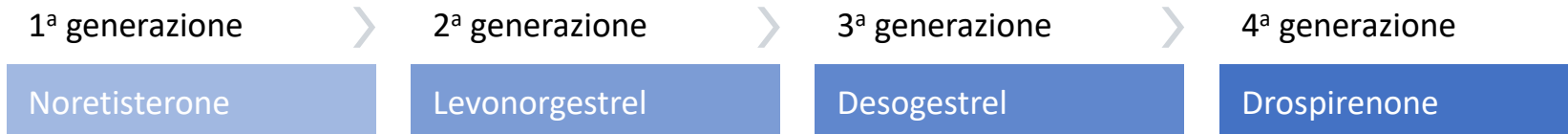
- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemia
- Diabete
- Fumo
- Obesità
- Età ≥ 35 anni
- Allattamento al seno
- Emicrania senza aura
- Difetti della coagulazione ereditari ad es. mutazione del fattore V di Leiden (5% di tutte le donne)
- Carenza di proteina C e S

Categoria 1 Utilizza il metodo in qualsiasi circostanza
Categoria 2 Generalmente utilizza il metodo

Le POP hanno un rischio tromboembolico molto basso, paragonabile a quello delle donne che non utilizzano COC

Introduzione e sviluppo delle POP

- Introdotte per la prima volta negli anni '60¹
- Alternativa clinica per le pazienti²
 - Intolleranti ai COC
 - Con fattori di rischio generali ad es. effetti collaterali cardiovascolari
- Tuttavia, con le prime generazioni vi erano ostacoli a un uso più diffuso
 - Efficacia contraccettiva
 - scarso controllo del ciclo



Le nuove generazioni sono pensate per offrire la stessa efficacia contraccettiva dei COC e migliorare il profilo di tollerabilità

Table 2
Biological activities of natural progesterone and synthetic progestins

Progestin	Progesto- genic	Anti-gonado- tropic	Anti- estrogenic	Estro- genic	Andro- genic	Anti-andro- genic	Gluco- corticoid	Anti- mineralo- corticoid
Progesterone	+	+	+	—	—	±	+	+
Dydrogesterone	+	—	+	—	—	±	—	±
Medrogestone	+	+	+	—	—	±	—	—
17α-Hydroxy-derivatives								
Chlormadinone acetate	+	+	+	—	—	+	+	—
Cyproterone acetate	+	+	+	—	—	++	+	—
Megestrol acetate	+	+	+	—	±	+	+	—
Medroxy-progesterone-acetate	+	+	+	—	±	—	+	—
19-Nor-progesterone-derivatives								
Nomegestrol acetate	+	+	+	—	—	±	—	—
Promegestone	+	+	+	—	—	—	—	—
Trimegestone	+	+	+	—	—	±	—	±
Spirolactone-derivatives								
Drospirenone	+	+	+	—	—	+	—	+
19-Nortestosterone derivatives								
Norethisterone	+	+	+	+	+	—	—	—
Lynestrenol	+	+	+	+	+	—	—	—
Norethinodrel	±	+	±	+	±	—	—	—
Levonorgestrel	+	+	+	+	+	—	—	—

Perchè Drospirenone?

- Appartiene al gruppo dei derivati dello spirolattone e possiede attività antimineralcorticoide
- È un antiandrogeno
- Ha attività antigonadotropa e antiestrogenica
- Non ha effetti glucocorticoidi
- Ha un profilo biologico molto simile a quello del progesterone naturale

Attività biologiche del progesterone e dei progestinici di sintesi

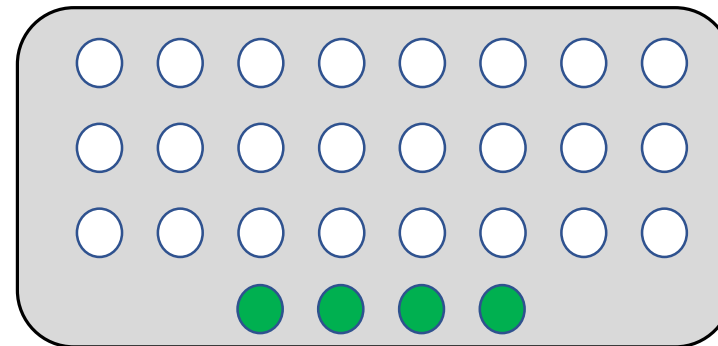
Progestinico	Progestinica	Anti gonadotropa	Anti estrogenica	Estrogenica	Androgenica	Anti androgenica	Glucocorticoide	Anti Mineral corticoide
Progesterone	+	+	+	-	-	±	+	+
Drospirenone	+	+	+	-	-	+	-	+

DRSP un ottimo candidato per la contraccezione con solo progestinico

Drospirenone only pill (DOP)

**La DOP è un nuovo contraccettivo
ormonale a base di solo progestinico con
una formulazione posologica unica
nell'ambito dei metodi con solo
progestinico**

Drospirenone (DRSP)
4mg 24+4 placebo



Effetti anti-mineralcorticoidi del DRSP

Steroid	Effective threshold dose (mg/animal)
Progesterone	2
Cyproterone acetate	>8
Norethisterone	>8
3-Keto-desogestrel	>8
Levonorgestrel	>8
Gestodene	4
Spironolactone	1
Spirorenone	0.5
Drospirenone	<1 (0.25 po)

Una quantità molto piccola di DRSP è sufficiente per inibire la funzione mineralcorticoide:

- L'aldosterone favorisce la ritenzione idrica a livello renale
- DRSP inibisce l'aldosterone
- Riduzione della ritenzione idrica

Basic studies on progesterone-receptor and mineralocorticoid-receptor mediated effects of drospirenone (DRSP) in humans	
Function/assay	Effective dose level (mg per day orally)
Endometrial transformation study in ovariectomized or postmenopausal women (50 µg ethinyl estradiol: day 1–28, DRSP day 17–26 of treatment cycle) ^a	2.0 mg incomplete, 4–6 mg complete transformation
Inhibition of ovulation treatment: with DRSP alone day 1–21, single cycle [52]	0.5–2.0 mg ~90% 3.0 mg 100% inhibition and arrest of follicular growth
Antimineralocorticoid activity/natriuresis and counter regulation treatment with DRSP alone starting in early follicular phase [53,56,64]	0.5–3.0 mg effective 2.0 mg immediate natriuresis and counter regulation of RAAS

^a Nevinny-Stickel (1985, unpublished data).

Effetti anti-adipogenetici del DRSP

Antiadipogenic Effects of the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Drospirenone: Potential Implications for the Treatment of Metabolic Syndrome

Massimiliano Caprio, Antonella Antelmi, Gérard Chetrite, Adeline Muscat, Caterina Mammi, Vincenzo Marzolla, Andrea Fabbri, Maria-Christina Zennaro,* and Bruno Fève*

Endocrinology 152: 113-125, 2011

«L'azione antimineralcorticoide di DRSP sembra avere un ruolo nel controllo dell'eccessiva deposizione di tessuto adiposo e delle sue complicanze metaboliche»

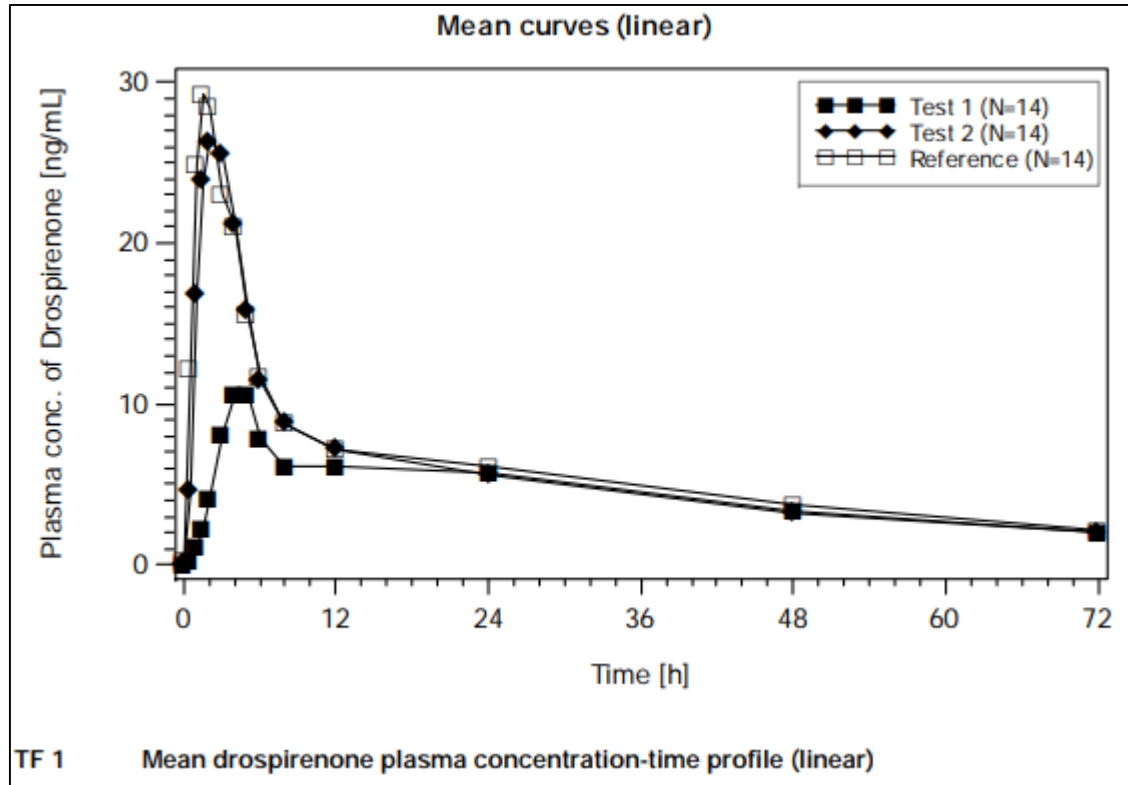
**Adipociti
sottocutanei**

- Studio in linee cellulari di **preadipociti murini e umani** derivanti dal grasso viscerale (mesenterico ed epicardico) e sottocutaneo, per studiare il potenziale effetto di drospirenone sulla differenziazione adipocitaria.
- L'esposizione precoce a DRSP durante la differenziazione adipocitaria si associa a marcata **inibizione dose-dipendente della differenziazione adiposa e dell'accumulo di trigliceridi**.
- L'effetto antiadipogenico è correlato ad un'alterazione del controllo trascrizionale dell'adipogenesi **mediato dall'effetto antimineralcorticoide di DRSP**
- Drospirenone non ha effetti sulla lipolisi.

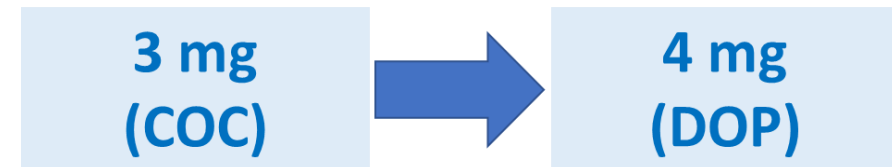


Perchè 4 mg di DRSP?

3 mg DRSP versus 3mg DRSP + 0,02 EE

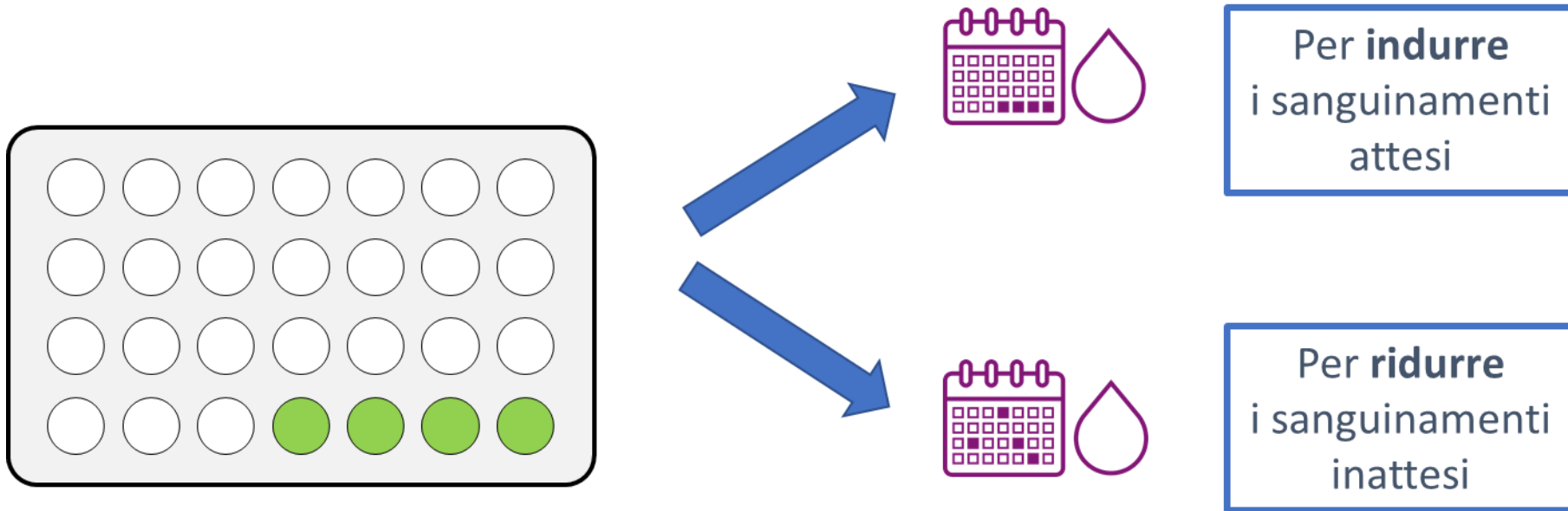


La concentrazione plasmatica di DRSP senza estrogeni è sempre minore rispetto a DRSP legato agli EE, poiché l'etinilestradiolo blocca la sulfotransferasi, enzima che metabolizza il DRSP; di conseguenza, in presenza di EE, la concentrazione plasmatica di progestinico è maggiore.



Per mantenere la stessa
efficacia contraccettiva

Perché un regime 24/4?



DRSP ONLY PILL: SVILUPPO CLINICO

(> 20.000 cicli)

Completed Biopharmaceutical and Clinical Pharmacology Studies Phases 1, 2 and 3	
Study No.	Description
101A, 101B	Formulation determination
102, 104, 105	PK
103 A, 103C, 106	Bioavailability
107	Transfer of DRSP in breast milk
201A, 202, 203	Inhibition of ovulation
204	Inhibition of ovulation, repeated dose, noncomparative, with 4 scheduled 24-hr delayed pill intakes
205	Endometrial safety
301	Contraceptive efficacy, tolerability and safety, 13 cycles (EU)
302	Contraceptive efficacy, tolerability and safety vs desogestrel, 9 cycles (EU)
303	Contraceptive efficacy and safety, 13 cycles (USA)
304	Safety and tolerability in adolescent, 13 cycles (EU)

Studi clinici di fase 3 con la pillola DOP

301 ¹			302 ²	
Obiettivo		Efficacia, tollerabilità e sicurezza contraccettive		
Disegno degli studi		Prospettico, non comparativo, multicentrico	Prospettico, comparativo, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico	
Popolazione dello studio		Donne sane in età fertile, 18-45 anni; PAS <140 mmHg	Donne sane in età fertile, 18-45 anni; PAS <140 mmHg; PAD <90 mmHg	
Randomizzazione			DRSP 5 : 2 DSG	
Numero di soggetti	Programmate	700	1200	
			DRSP 857 : 343 DSG	
	Analizzate, efficacia	713	DRSP 858 : 332 DSG	
	Completanti	515	DRSP 688 : 250 DSG	
Dosaggio		DRSP 4 mg; 24 pillole attive seguite da 4 pillole placebo (24/4); somministrazione per via orale una volta al giorno 13 cicli	DRSP 4 mg (24/4) vs DSG 0,075 mg, 28 pillole attive (28/0); somministrazione per via orale una volta al giorno 9 cicli	

DRSP, drospirenone DSG, desogestrel

**Confronto con
desogestrel only
pill**

	301	302
	Drospirenone (N=713)	Drospirenone (N=858)
n (%)		Desogestrel (N=332)
Età, media (DS), anni	28,7 (7,1)	28,9 (7,1)
Gruppo per età	<35 anni	28,9 (7,1)
	>35 anni	259 (78,0)
IMC, media (DS) (kg/m ²)	23,0 (3,8)	23,0 (3,5)
Gruppo per IMC	<30	22,8 (3,9)
	≥30	316 (95,2)
Gruppo per PA (mmHg)	PAS <130, PAD <85	41 (5,8)
	PAS ≥130, PAD ≥85	30 (3,5)
Presenza di ≥1 fattori di rischio TEV	571 (80,1)	16 (4,8)
Fumatrici	142 (19,9)	103 (31,0)
Mestruazione regolare durante gli ultimi 6 cicli	110 (15,4)	237 (27,6)
Treatment precedente con ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale	680 (95,4)	786 (91,6)
Nessun trattamento precedente	455 (63,8)	305 (91,9)
	287 (40,3)	288 (86,7)
	417 (48,6)	

**Popolazione in studio: anche donne con
età > 35 anni, BMI > 30, ipertese,
fumatrici, fattori di rischio TEV**

1. Archer DF et al. *Contraception*. Nov;92(5):439-44 (2015)

2 Palacios S et al. A Pivotal, Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Trial on the Contraceptive Efficacy, Tolerability and Safety of a novel oestrogen free contraceptive (Drospirenone 4mg 24+4) over 9 Cycles in Comparison with Desogestrel 75 µg. Presentato per la pubblicazione

Efficacia contraccettiva della DOP (Indice di Pearl)

Analisi aggregata degli Studi 301 e 302

Analisi aggregata: Studi 301 e 302	Totale (N=1571)		Soggetti ≤35 anni (n=1251)	
	IP	IC 95%	IP	IC 95%
IP complessivo	0,72	0,31-1,43	0,93	0,40-1,84
IP complessivo corretto ^a	0,79	0,34-1,56	1,02	0,44-2,01

^aCorrected for additional contraception and sexual activity.

Formulazione	IP (IC 95%)
Drospirenone 4 mg (24/4)	0,72 (0,31-1,43)
Desogestrel 0,075 mg (28/0)	0,4 (0,09-1,20)
Etinilestradiolo 0,020 mg/ levonorgestrel 0,1 mg (21/7)	da 0,29 a 0,88*
Etinilestradiolo 0,03 mg/ drospirenone 3 mg (21/0)	0,57 (-UL 0,90)
Etinilestradiolo 0,020 mg/ drospirenone 3 mg (24/4)	0,80 (-UL 1,30)

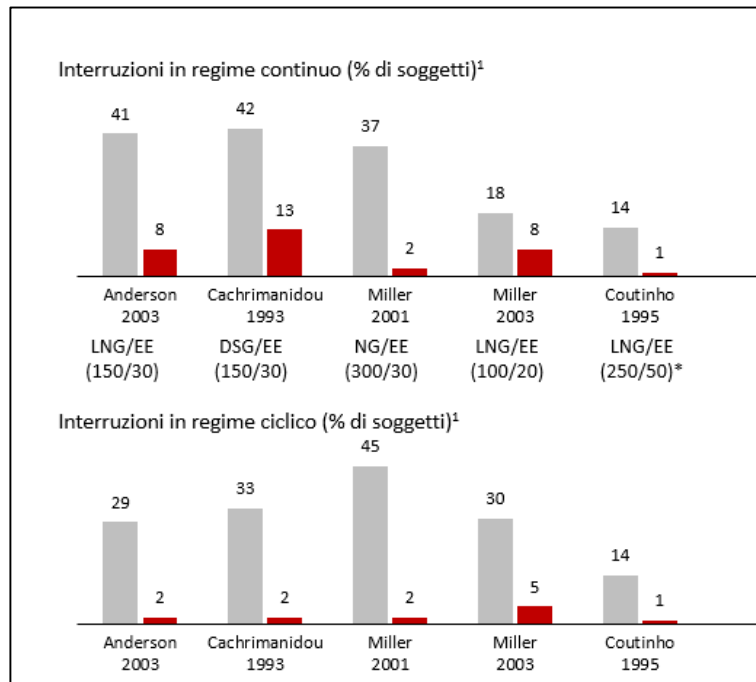
^aPI range over 5 studies conducted in Germany and North America.³

L'indice di Pearl della pillola DOP è paragonabile a quello dei COC attualmente in commercio

* 1. Drospirenone only pill: a new and safe contraceptive method. Articolo presentato all'*American Journal Obstetrics and Gynecology* (Dati dello Studio 302) 2. Cerazette [Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto] 3. Loette® Monografia di Prodotto. 4. Yasmin® [Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto] 5. Yaz® [Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto]

Il sanguinamento irregolare è una delle cause principali dell'interruzione della contraccettazione orale

Metodo contraccettivo	Tipologie di sanguinamento nelle donne nei primi 3 mesi	Tipologie di sanguinamento nelle donne nel lungo termine
COC correnti ³	Fino al 20% delle utenti di COC hanno sanguinamento irregolare	Il sanguinamento irregolare di solito si regolarizza
POP correnti ³	Sanguinamento imprevedibile	Il sanguinamento può non regolarizzarsi nel tempo



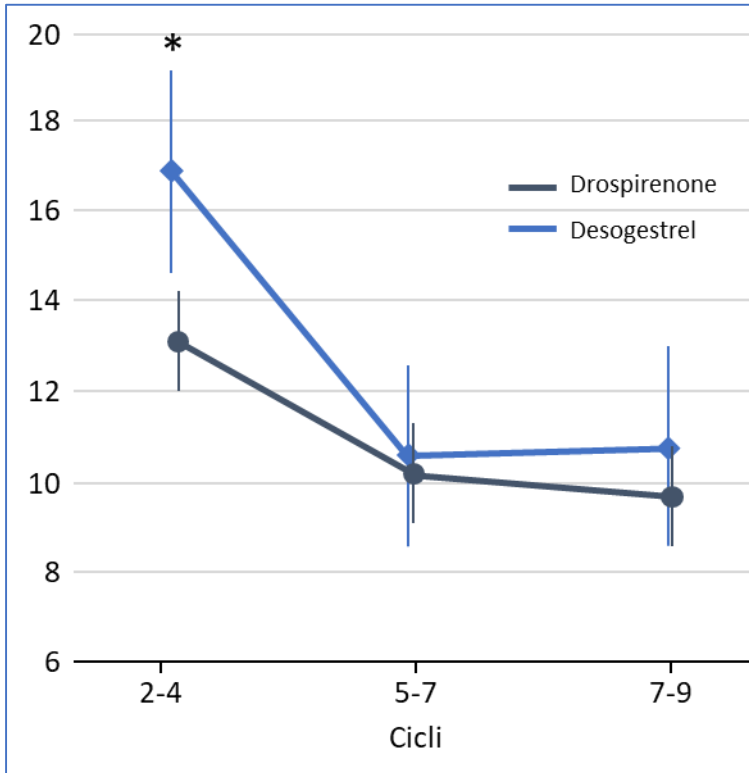
*Posologia vaginale

1. Edelman A, et al. Cochrane Database Syst Rev.;7:CD004695 (2014) 2. Dati Exeltis in archivio

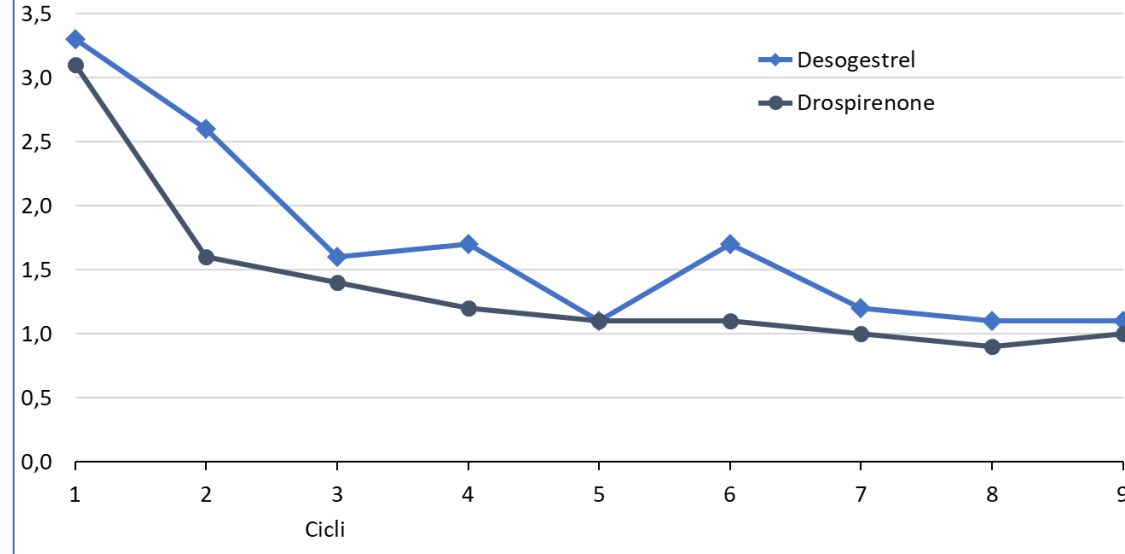
1. Contraceptive Discontinuation: Reasons, Challenges, and Solutions. Family Planning 2020 2. Bachmann et al. Bleeding patterns associated with OCs use: a review of the literature; *Contraception* 76 (182-189) (2007) 3. FSRH Problematic Bleeding with Hormonal Contraception 2015

Profilo mestruale con la DOP

Media dei giorni di sanguinamento/spotting (IC 95%)



Numero medio di giorni con sanguinamento per ciclo di trattamento



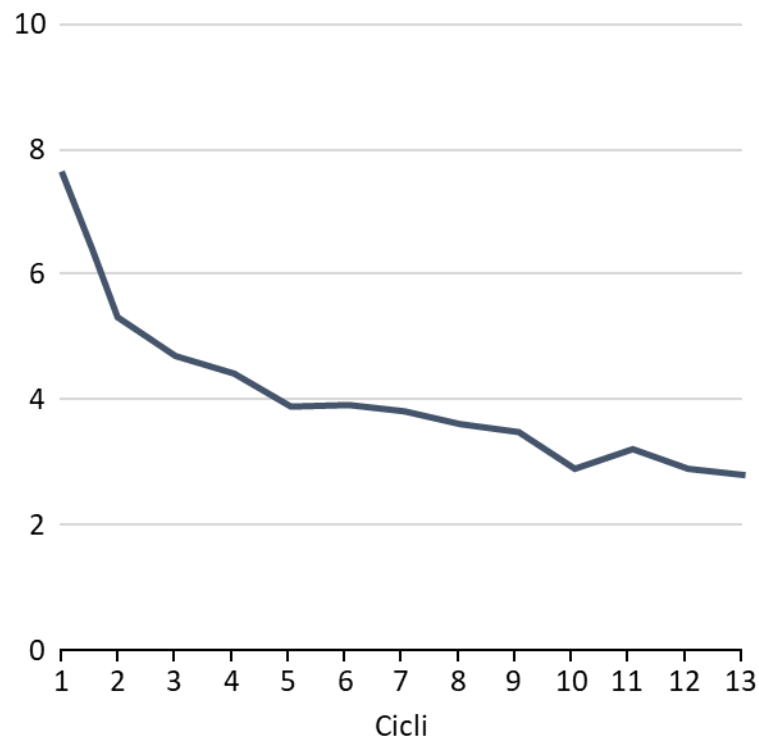
Studio 302

Con la DOP si verificano meno giorni di sanguinamento/spotting totali rispetto a desogestrel (differenza statisticamente significativa nel primo periodo di riferimento cicli 2-4)

Profilo mestruale con la DOP

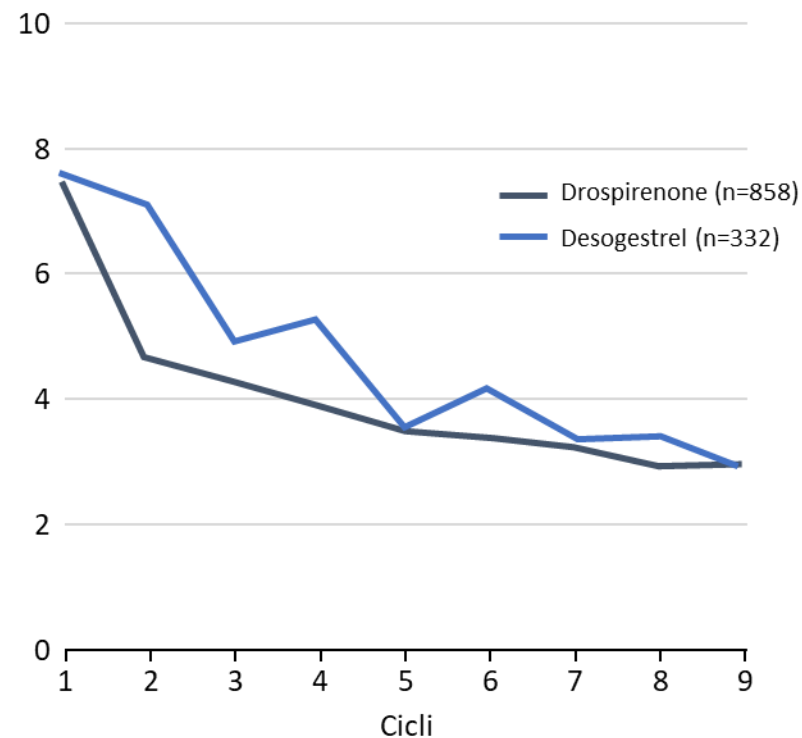
Studio 301¹

Media dei giorni di sanguinamento/spotting



Studio 302²

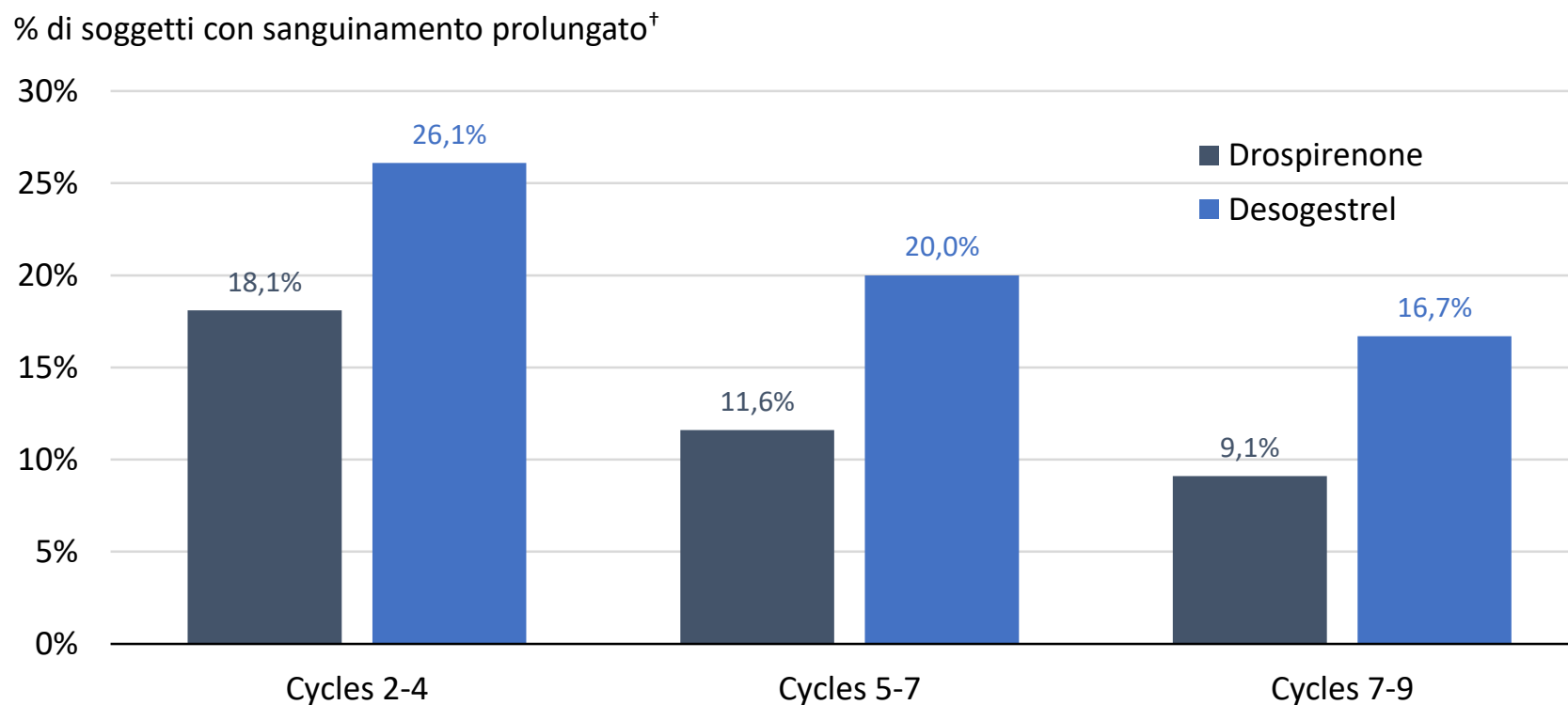
Media dei giorni di sanguinamento/spotting



I risultati per sanguinamento/spotting sono coerenti in entrambi gli studi registrativi

1. Archer DF et al. *Contraception*. Nov;92(5):439-44 (2015).
2. Palacios S et al. A Pivotal, Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Trial on the Contraceptive Efficacy, Tolerability and Safety of a novel oestrogen free contraceptive (Drospirenone 4mg 24+4) over 9 Cycles in Comparison with Desogestrel 75 µg. Presentato per la pubblicazione.

DRSP vs DSG: sanguinamento prolungato

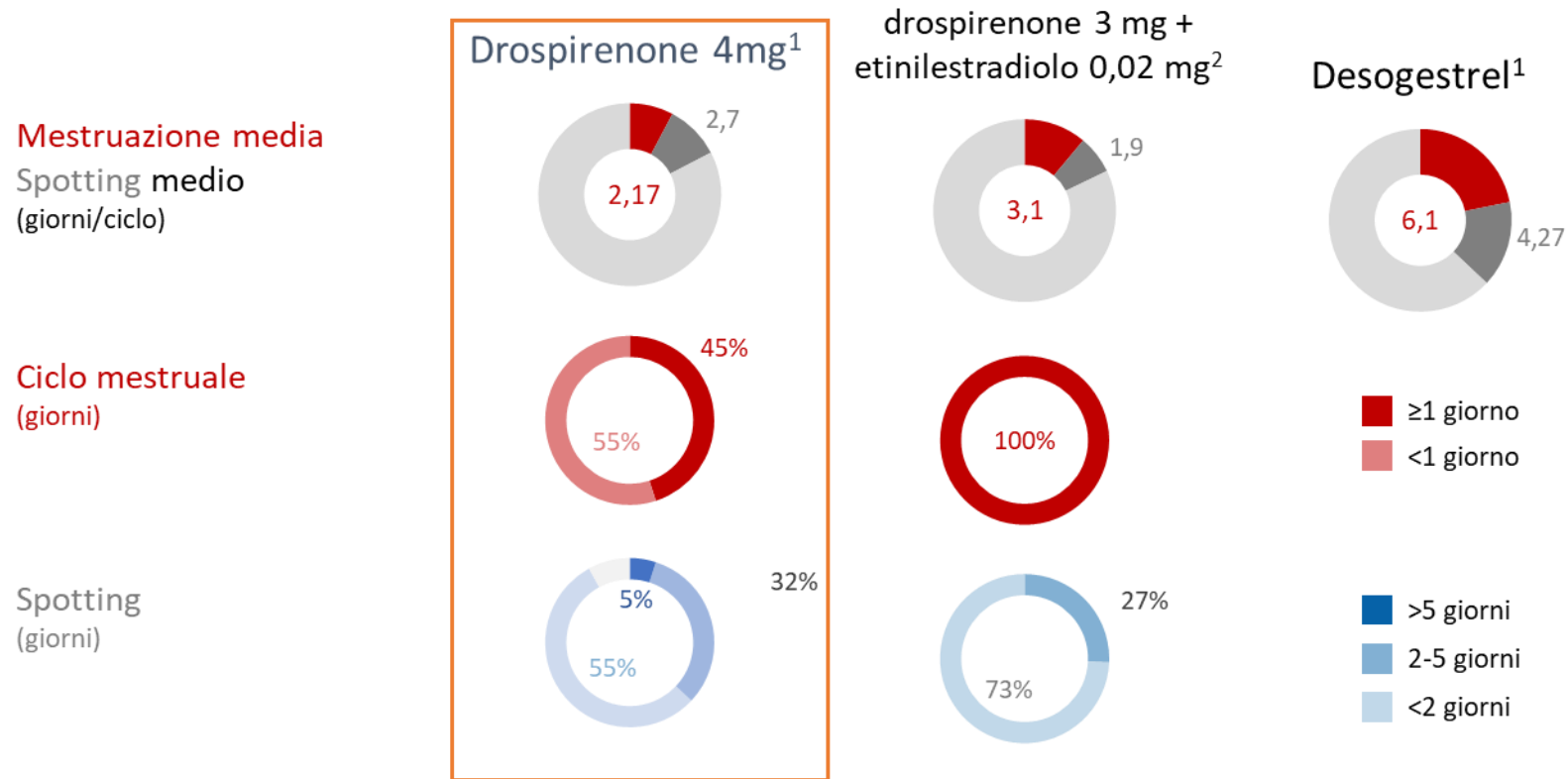


Le differenze tra i trattamenti erano statisticamente significative in tutti i periodi di riferimento

[†] Sanguinamento prolungato inteso come un episodio superiore a 10 giorni,
Studi Ariana. Dati Exeltis in archivio

DOP vs COC e POP

Confronto del profilo di sanguinamento con i dati della letteratura



Drospirenone 4mg ha un profilo di sanguinamento e spotting simile a quello di drospirenone 3 mg + etinilestradiolo 0,02 mg

Yaz® (COC: 0,02 mg etinilestradiolo e 3 mg drospirenone); Zoely® (COC: 2,5 mg nomegestrolo acetato e 1,5 mg estradiolo [come emiidrato]); Cerazette® (75 mcg desogestrel)

1. Studi Ariana. Dati Exeltis in archivio. 2. Christine Klipping, et al. Fam Plann Reprod Health Care. Apr;38(2):73-83 (2012).

3. Diana Mansour, et al. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 16:6, 430-443 (2011).

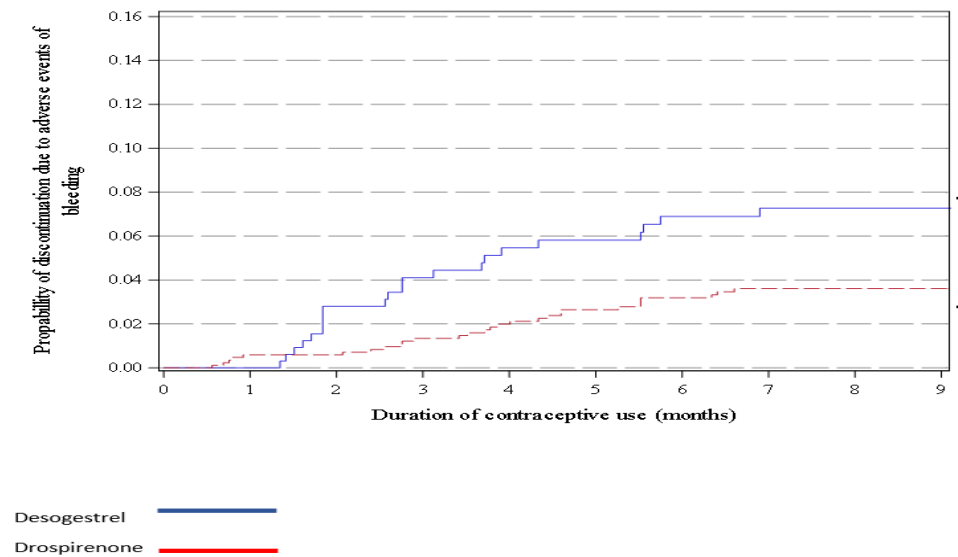
INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO PER EVENTI AVVERSI CORRELATI AL SANGUINAMENTO



Studi 301, 302, 303 e 304

In totale 91 soggetti su 2593 (0.4% dei cicli)
ha interrotto il trattamento con SLINDA
per problemi di irregolarità mestruali

Studio 302



- 55,7 %

Effetti della DOP nelle donne con pressione borderline

Studio 301		PAS <130 e PAD <85 (mmHg)	PAS ≥130 e PAD ≥85 (mmHg)
Cambiamento dal basale		n=548	n=137
PAS (mmHg)	Media (DS)	1,77 (10,08)	-7,59 (9,19)
	Mediana	0,0	-8,00
	Intervallo	da -35 a 47	da -35 a 19
PAD (mmHg)	Media (DS)	1,06 (8,20)	-4,85 (7,85)
	Mediana	0,00	-5,00
	Intervallo	da -21 a 48	da -25 a 15

Studio 302		PAS <130 e PAD <85 (mmHg)	PAS ≥130 e PAD ≥85 (mmHg)
Cambiamento dal basale		N=723	N=130
PAS (mmHg)	Media (DS)	-0,3 (10,0)	-8,3 (8,6)
	Mediana	0,0	-7,0
	Intervallo	da -35 a 33	da -30 a 12
PAD (mmHg)	Media (DS)	-0,8 (7,7)	-7,2 (8,4)
	Mediana	0,0	-5,5
	Intervallo	da -25 a 26	da -35 a 10

In generale, per entrambi i gruppi di trattamento, non vi sono stati cambiamenti significativi nella PAS e PAD nel tempo

- Nel sottogruppo con PAS <130 e PAD <85, non vi sono stati cambiamenti rilevanti
- Nel sottogruppo con PAS ≥130 e PAD ≥85, la pressione arteriosa è diminuita in entrambi i gruppi di trattamento

PAS: Pressione arteriosa sistolica; PAD: Pressione arteriosa diastolica

Effetto su peso corporeo e BMI: DOP vs POP con DSG

Studio 302		IMC <30 kg/m ²		IMC ≥30 kg/m ²	
		Drospirenone	Desogestrel	Drospirenone	Desogestrel
Cambiamento dal basale		N=823	N=312	N=30	N=16
Peso corporeo (kg)	Media (DS)	0,1 (3,0)	0,5 (3,1)	-0,2 (6,5)	0,9 (3,2)
	Mediana	0,0	0,0	0,0	0,5
	Intervallo	da -13 a 14	da -9 a 22	da -24 a 13	da -6 a 6
IMC (kg/m ²)	Media (DS)	0,04 (1,11)	0,19 (1,10)	-0,07 (2,41)	0,33 (1,20)
	Mediana	0,00	0,00	0,00	0,20
	Intervallo	da -5,0 a 5,2	da -3,3 a 6,8	da -8,9 a 4,8	da -2,1 a 2,4

Sottogruppo con IMC <30 kg/m²

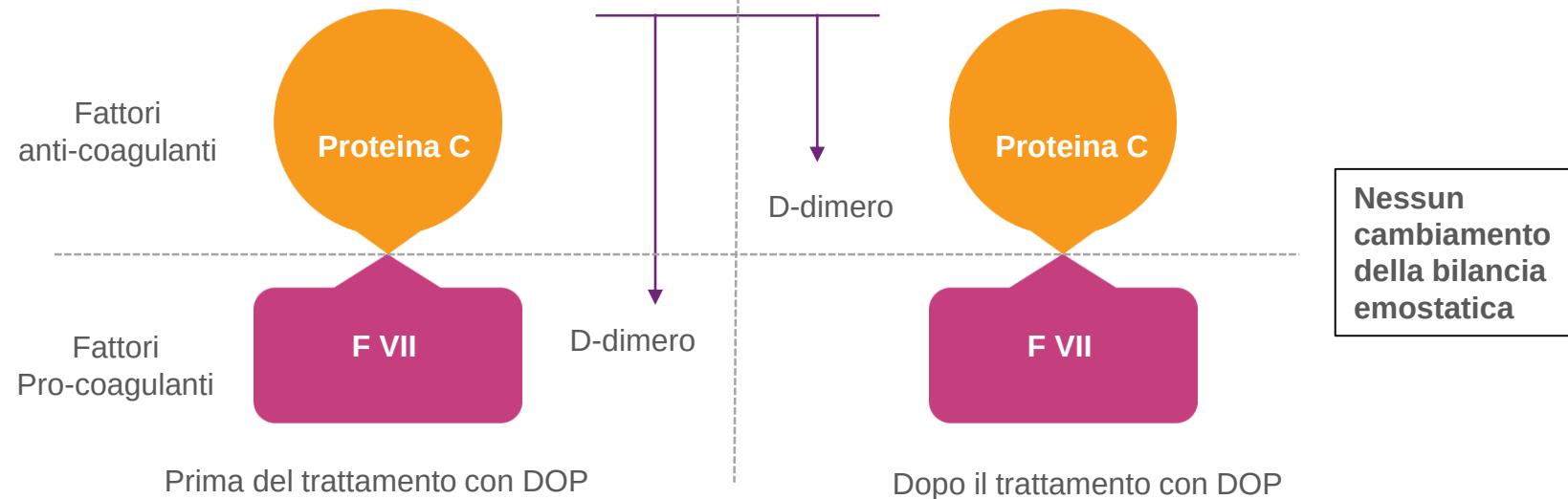
- Nessun cambiamento di peso corporeo o IMC mediani
- Variazioni significative di peso corporeo o IMC medi (rispettivamente p=0,02 e 0.03)

Sottogruppo con IMC ≥30 kg/m²

- Nessun cambiamento di peso corporeo o IMC mediani con drospirenone
- Lieve aumento di peso corporeo o IMC mediani con desogestrel

Parametri emostatici con DOP

Nessuna influenza sui parametri emostatici
Nessuna attivazione dei parametri coagulanti estrogeno-correlati



	APC resistenza	ATIII	FVII	FVIII	Proteina C	D-dimero (ng/ml)
Baseline	2.711	0.946	1.123	0.939	1.14	264.9
Endpoint	2.998	0.99	1.066	1.012	1.108	215

APC=activated protein C

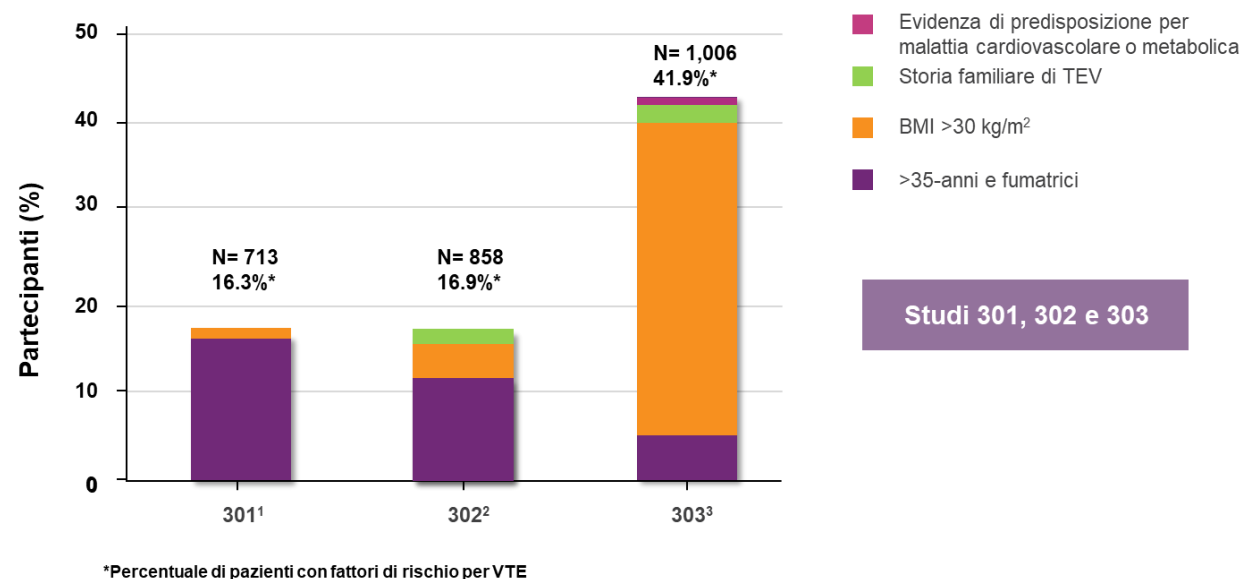
DOP e rischio tromboembolico

NUMERO DI CASI DI
TROMBOEMBOLIA VENOSA
O ARTERIOSA IN > 20.000 cicli
(9-13 settimane)



Archer D, et al. Contraception 2015;92(5):439-444. , Palacios et. Al, Kimble et al. 2020

Anche in donne con fattori
di rischio cardiovascolare arruolate
negli studi di fase III

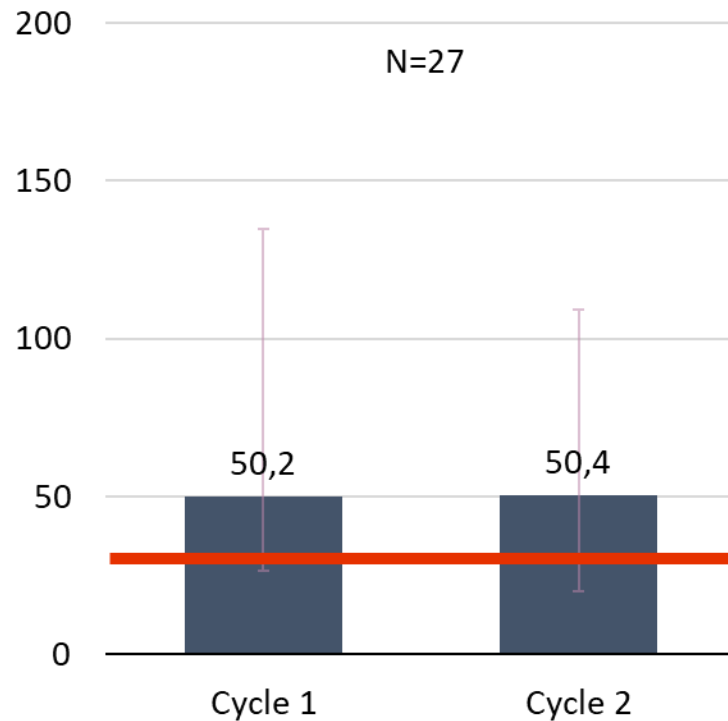


1. Archer D, et al. Contraception 2015;92(5):439-444.
2. Exeltis Data on file. CF111/302. Clinical Study Report. 2014. 3.
Exeltis Data on file. CF111/303. Clinical Trial Report. 2018

DOP e metabolismo osseo

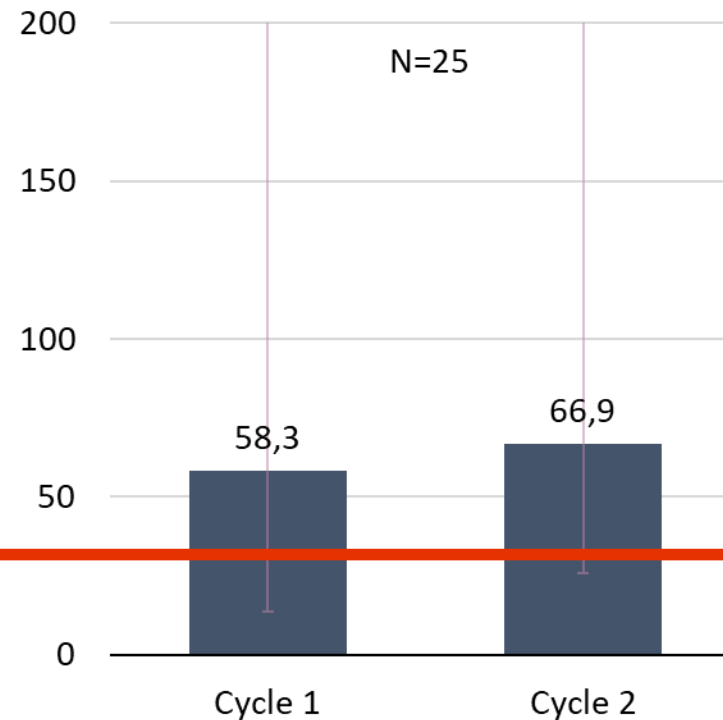
Studio 202

Media (min;max) estradiolo (pg/ml)



Studio 203

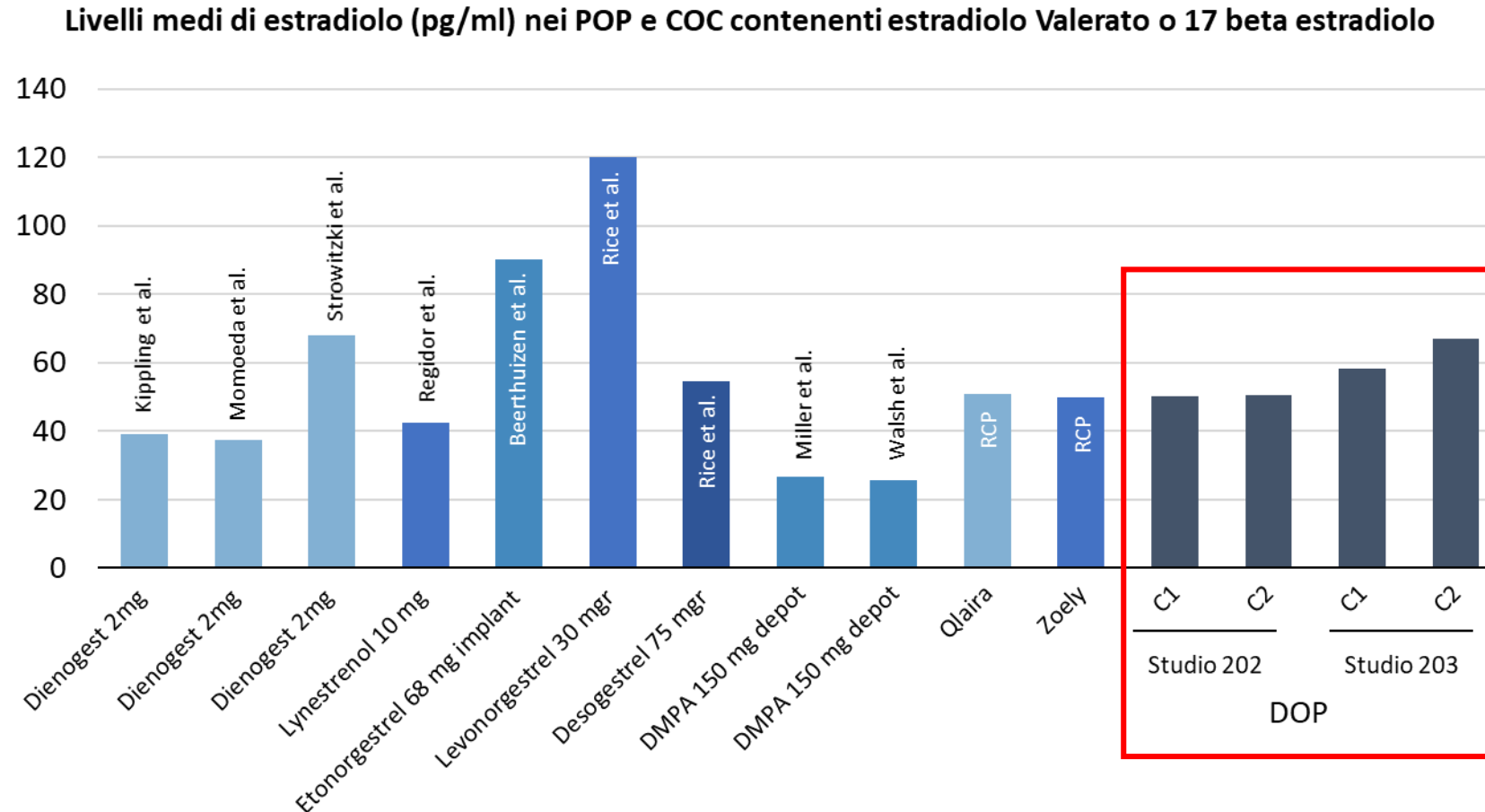
Media (min;max) estradiolo sierico (pg/ml)



I livelli medi di estradiolo sono sempre superiori alla soglia estrogenica durante il trattamento con DOP

Secondo la teoria della soglia estrogenica la perdita di ricambio osseo e di densità minerale ossea inizia a livelli inferiori a 30 pg/ml nel plasma

DOP e metabolismo osseo



I livelli di estradiolo con DOP sono paragonabili a quelli con POP e COC

Istologia endometriale con DOP

Classificazione delle biopsie endometriali in 6 categorie secondo *Lindgren et al. 1992*¹

	Prima del trattamento (Visita 1) n (%)	Dopo 13 cicli (Visite 7) n (%)
Inadeguata	0	4 (23,5%)
Atrofica	0	0
Proliferativa	12 (70,6%)	11 (64,7%)
Secretoria	5 (29,4%)	2 (11,8%)
Iperplasia	0	0
Iperplasia semplice	0	0
Iperplasia atipica	0	0
Non secretoria	0	0

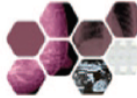
Studio 205

È stata osservata una chiara tendenza a un endometrio con morfologia proliferativa

DOP IN ALLATTAMENTO

Effetti sul latte e sul neonato

Drug Evaluation

WOMEN'S
HEALTH 

A single-arm study to evaluate the transfer of drospirenone to breast milk after reaching steady state, following oral administration of 4 mg drospirenone in healthy lactating female volunteers

Women's Health
Volume 16: 1–7
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1745506520957192
journals.sagepub.com/home/whe


Dace Melka¹, Kalev Kask², Enrico Colli³
and Pedro-Antonio Regidor⁴ 

- Studio in aperto, monocentrico, non comparativo per valutare il passaggio di DRSP nel latte materno
- Trattamento: 4 mg/die x 7 gg
- N. 12 donne con montata lattea che non allattano più al seno

Sono stati misurati

- Livelli plasmatici di DRSP
- Livelli di DRSP nel latte materno

DOP IN ALLATTAMENTO

Effetti sul latte e sul neonato

Risultati → in base alla media delle concentrazioni misurate nello studio la quantità di DRSP che passa in 800 ml di latte materno dopo 24h dall'assunzione della compressa è in media di 4478 ng, che rappresenta lo 0,11% della dose giornaliera (4 mg).

**Questa quantità di farmaco è considerata trascurabile
e non sono attesi effetti sul lattante**

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Allattamento

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

Drospirenone only pill (DOP)

- ❑ Elevata efficacia contraccettiva paragonabile a quella dei COC
- ❑ Profilo di sanguinamento significativamente migliore rispetto a POP con desogestrel
- ❑ Rischio di TEV sovrapponibile alla popolazione che non utilizza contraccezione ormonale
- ❑ Benefici clinici non contraccettivi associati alle proprietà anti-mineralcorticoidi del DRSP
- ❑ Può essere utilizzata in allattamento

