

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Slinda 4 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés pelliculés actifs blancs.
Chaque comprimé contient 4 mg de drospirénone.

Comprimés pelliculés placebo verts.
Ces comprimés ne contiennent pas de substances actives.

Excipients à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé actif blanc contient 17,5 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé placebo vert contient 55,5 mg de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).
Les comprimés actifs sont ronds, blancs, avec les lettres «E» et «D» gravées sur les côtés opposés, d'un diamètre de 5 mm.
Les comprimés placebo sont ronds, verts, avec la lettre «E» et le chiffre «4» gravés sur les côtés opposés, d'un diamètre de 5 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Comment prendre Slinda

Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 28 jours d'affilée, un comprimé blanc actif par jour au cours des 24 premiers jours et un comprimé placebo vert par jour au cours des 4 jours suivants. Les comprimés doivent être pris tous les jours à peu près à la même heure, de sorte que l'intervalle entre deux comprimés soit toujours de 24 heures. Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Des autocollants marqués des 7 jours de la semaine sont fournis. La femme doit choisir l'autocollant qui commence par le jour où elle commence à prendre les comprimés et le coller sur la plaquette.

Le premier comprimé du traitement doit être pris le premier jour des règles. Par la suite, la prise de comprimés est continue. La plaquette suivante est démarrée immédiatement après avoir terminé la plaquette précédente, sans interruption de la prise quotidienne de comprimés.

Comment débuter Slinda

- *Pas de prise antérieure d'une contraception hormonale (au cours du mois précédent) :*

La prise de comprimés doit commencer le jour 1 du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le premier jour de ses règles). Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire.

- *Après un avortement au cours du premier trimestre :*

Après un avortement au cours du premier trimestre, il est recommandé de commencer Slinda immédiatement après l'avortement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire.

- *Après un accouchement ou un avortement au cours du deuxième trimestre :*

Après un accouchement ou avortement au cours deuxième trimestre, il est recommandé de commencer le traitement contraceptif avec Slinda entre le jour 21 et 28. Si le traitement contraceptif avec Slinda est initié plus tard, mais avant le retour des règles, il faut exclure une grossesse et utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine.

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

- *En relais d'une contraception hormonale combinée (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique) :*

La femme doit commencer Slinda de préférence le lendemain du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) de son précédent COC ou le jour du retrait de son anneau vaginal ou de son dispositif transdermique. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire.

La femme peut également commencer Slinda au plus tard le lendemain de l'intervalle habituel sans comprimés ou de l'intervalle habituel des comprimés placebo, ou de l'intervalle habituel sans anneau vaginal ou sans dispositif transdermique de son contraceptif hormonal combiné précédent, mais dans ce cas, au cours des 7 premiers jours de prise des comprimés il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire.

- *En relais d'une méthode contraceptive par un progestatif seul (contraceptif oral contenant un progestatif seul (POP), forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif :*

La femme peut changer n'importe quel jour d'un autre pilule progestative seule et doit commencer Slinda le lendemain, dans les 24 heures qui suivent l'arrêt de la précédente pilule (POP). La femme peut changer d'un implant ou d'un SIU le jour même de son retrait. La femme peut changer d'un produit injectable contraceptif et doit démarrer Slinda la jour où l'injection suivante est prévue. Dans tous ces cas, une méthode contraceptive supplémentaire n'est pas nécessaire.

Conduite en cas d'oubli de comprimés

Les comprimés doivent être pris toutes les 24 heures. Si la femme a moins de 24 heures de retard dans la prise d'un seul comprimé, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme devra prendre le comprimé oublié dès que qu'elle s'en rend compte et devra prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle. Si la femme a plus de 24 heures de retard dans la prise d'un seul comprimé blanc actif la protection contraceptive peut être réduite et l'utilisation d'une méthode barrière telle que le préservatif doit être envisagée pendant les 7 jours suivants. Le comprimé oublié doit être pris dès que la patiente s'en souvient, même si cela signifie de prendre deux comprimés en même temps. Elle continue ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle.

Si des comprimés ont été oubliés au cours de la première semaine après le début de Slinda et que des rapports sexuels ont eu lieu la semaine précédant l'oubli des comprimés, la possibilité d'une grossesse est à envisager.

Si des comprimés ont été oubliés au cours de la troisième semaine après le début de prise de la pilule, le risque de perte d'efficacité est imminent en raison du proche intervalle de 4 jours sans hormone. Cependant, en ajustant le calendrier de prise de comprimés, une protection contraceptive réduite peut toujours être évitée. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en souvient, même si cela signifie de prendre deux comprimés en même temps. Elle continue ensuite à prendre les comprimés actifs à l'heure habituelle. Il convient de conseiller à l'utilisatrice de ne pas prendre les comprimés placebo et de passer directement à la plaquette suivante.

Les comprimés placebo (verts) oubliés peuvent être ignorés. Cependant, ils doivent être jetés pour éviter de prolonger involontairement l'intervalle entre la prise de comprimés actifs.

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple vomissements ou diarrhée), l'absorption peut ne pas être complète et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises. Si des vomissements surviennent dans les 3-4 heures après la prise du comprimé, un nouveau comprimé (de remplacement) doit être pris le plus tôt possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 24 heures suivant l'heure habituelle de la prise du comprimé. Si plus de 24 heures se sont écoulées, les conseils concernant l'oubli de comprimés, décrits à la rubrique 4.2 « Conduite en cas d'oubli de comprimés », sont applicables. Si la femme ne souhaite pas changer l'heure habituelle de sa prise de comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette.

Population pédiatrique

Sécurité et efficacité de Slinda ont été établies chez les femmes en âge de procréer. Sécurité et efficacité devraient être identiques chez les adolescentes de moins de 18 ans en âge de procréer et les utilisatrices de 18 ans et plus. L'utilisation de ce produit avant la ménarche n'est pas indiquée.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs à base de progestatif seul (POP) tels que Slinda ne doivent pas être utilisés en présence d'une des conditions décrites ci-après. Si l'une des conditions apparaît pour la première fois au cours de l'utilisation de Slinda, le médicament doit être arrêté immédiatement.

- thrombo-embolie veineuse active.
- Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale.
- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë.
- Présence ou suspicion d'affections malignes dépendant de stéroïdes sexuels.
- Hémorragie vaginale non diagnostiquée.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si l'une des conditions/facteurs de risque mentionnés ci-dessous existe, les bénéfices de Slinda doivent être mis en balance avec les risques possibles pour chaque femme et être discutés avec elle avant qu'elle ne décide de commencer à utiliser Slinda. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de première apparition de l'une de ces affections, la femme doit contacter son médecin. Le médecin doit alors décider si l'utilisation de Slinda doit être interrompue.

Hyperkaliémie

La drospirénone est un antagoniste de l'aldostérone et possède des propriétés épargneuses de potassium. Dans la plupart des cas, aucune augmentation du taux de potassium n'est à prévoir. Cependant, il est

recommandé de vérifier les taux de potassium sérique pendant le premier cycle de traitement chez les femmes présentant une insuffisance rénale et le taux de potassium sérique avant traitement dans la spécification de référence supérieure et lors de l'utilisation concomitante de médicaments contenant un épargneur potassique (voir rubrique 4.5).

Troubles circulatoires

D'après les études épidémiologiques, il existe peu de preuves d'une association entre les préparations à base de progestatif seul et un risque accru d'infarctus du myocarde ou de thrombo-embolie cérébrale. Le risque d'incidents cardiovasculaires et cérébraux est plutôt lié à l'âge, à l'hypertension et au tabagisme. Chez les femmes présentant une hypertension, le risque d'accident vasculaire cérébral peut être légèrement accru par les préparations à base de progestatif seul.

Bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, certaines études indiquent qu'il pourrait y avoir un risque légèrement accru de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) associé à l'utilisation de préparations à base de progestatif seul. Les facteurs de risque généralement reconnus de thromboembolie veineuse (TEV) incluent des antécédents personnels ou familiaux avérés (TEV chez un frère ou une sœur ou un parent relativement jeune), l'âge, l'obésité, une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale grave ou un traumatisme majeur.

Le traitement doit être interrompu en cas de symptômes d'un événement thrombotique veineux ou artériel ou de suspicion, ainsi l'interruption du traitement par Slinda doit être envisagé en cas d'une immobilisation prolongée pour cause d'opération ou de maladie.

Métabolisme osseux

Le traitement avec Slinda entraîne une diminution des concentrations sériques d'estradiol, à un niveau correspondant à celui de la phase folliculaire précoce. Actuellement, on ignore si la diminution des taux sériques d'estradiol peut avoir un effet cliniquement significatif sur la densité minérale osseuse. La perte de densité minérale osseuse est particulièrement préoccupante à l'adolescence et au début de l'âge adulte, période critique de la croissance osseuse. On ignore si la diminution de la densité minérale osseuse dans cette population réduira le pic de masse osseuse et augmentera le risque de fracture plus tard dans la vie.

Cancer du sein

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques reporte qu'il existe une légère augmentation du risque relatif (RR = 1,24) de cancer du sein chez les femmes utilisant une contraception orale, principalement avec des préparations à base d'estrogènes et de progestatifs. La majoration du risque disparaît progressivement au cours des 10 années qui suivent l'arrêt de la prise d'un contraceptif oral combiné (COC). Le cancer du sein étant rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre plus élevé de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices actuelles et utilisatrices récentes de COC reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Ces études ne démontrent aucune preuve d'un lien de causalité. Le schéma de risque accru observé peut être dû à un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de contraceptifs oraux, aux effets biologiques des contraceptifs oraux ou à une combinaison des deux. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de contraceptifs oraux ont tendance à être moins avancés sur le plan clinique que les cancers diagnostiqués chez celles qui n'ont jamais utilisé de contraceptifs oraux.

Le risque d'un cancer du sein diagnostiqué chez les utilisatrices de préparations à base de progestatif seul est probablement d'une ampleur similaire à celui associé au COC. Cependant, pour les préparations à base de progestatif seul, les preuves sont basées sur des populations d'utilisatrices beaucoup plus réduites et sont donc moins concluantes que celles des COC.

Autres Tumeurs

Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et dans de plus rares cas encore, des tumeurs hépatiques malignes ont été rapportées chez des utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. Une tumeur

hépatique doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel en cas de survenue de douleur sévère de la partie supérieure de l'abdomen, d'hypertrophie du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Grossesse extra-utérine

La protection contraceptive relative aux pilules traditionnelles à base de progestatif seul contre les grossesses extra-utérines n'est pas aussi efficace que celle des contraceptifs oraux combinés, ce qui a été associée à la survenue fréquente d'ovulations lors de l'utilisation de pilules à base de progestatif seul. Malgré le fait que Slinda empêche systématiquement l'ovulation, une grossesse extra-utérine doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel en cas de survenue chez la femme d'une aménorrhée ou de douleurs abdominales.

Fonction hépatique

Il faut interrompre le traitement avec Slinda en cas de survenue d'un ictère cholestatique. Les hormones stéroïdes peuvent être mal métabolisées chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. La survenue d'anomalies aiguës ou chroniques de la fonction hépatique peut nécessiter l'interruption de l'utilisation de Slinda jusqu'à ce que les marqueurs de la fonction hépatique reviennent à la normale et que le lien de causalité avec Slinda ait été exclue.

Diabète

Bien que les progestatifs puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, il n'y a aucune nécessité à modifier le schéma thérapeutique chez les diabétiques utilisant des POP tels que Slinda. Cependant, les patientes diabétiques doivent être surveillées attentivement pendant les premiers mois d'utilisation. Une attention particulière doit être portée aux patients diabétiques présentant une atteinte vasculaire.

Autres affections

En cas de survenue d'une hypertension soutenue durant l'utilisation de Slinda ou si une augmentation significative de la pression artérielle ne répond pas correctement à un traitement antihypertenseur, il convient d'envisager l'interruption de Slinda.

Comme avec tout autre contraceptif hormonal, un chloasma peut survenir occasionnellement, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma doivent éviter toute exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets pendant la prise de Slinda.

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Les affections suivantes ont été signalées pendant la grossesse et pendant les rapports sexuels, mais aucun lien avec l'utilisation de progestatifs n'a été établi : ictère cholestatique et/ou prurit lié à une cholestase, formation de calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, perte auditive liée à l'otosclérose, angioedème (héréditaire).

Chaque comprimé actif blanc contient 17,50 mg de lactose et chaque comprimé placebo vert contient 55,50 mg de lactose (monohydraté). Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Consultation/examen médical

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Slinda, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en tenant compte des contre-indications (voir rubrique 4.3) et des mises en garde (voir rubrique 4.4). La femme doit également

être invitée à lire attentivement la notice d'utilisation et à suivre les conseils donnés. Fréquence et nature des examens doivent être basées sur les directives de pratique établies et adaptées à chaque femme.

Les femmes doivent être tenues informées que les contraceptifs oraux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

Troubles du cycle

Une interruption du schéma des saignements menstruels peut survenir lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux inhibant l'ovulation, y compris Slinda (voir rubrique 5.1).

Si les saignements sont très fréquents et irréguliers, une autre méthode contraceptive doit être envisagée. Si les symptômes persistent, une cause organique doit être exclue. La prise en charge de l'aménorrhée au cours du traitement dépend du fait que les comprimés ont été pris ou non, conformément aux instructions et peut inclure un test de grossesse.

Le traitement doit être arrêté si une grossesse survient.

Efficacité réduite

L'efficacité des POP peut être réduite dans le cas par exemple, de comprimés oubliés (voir rubrique 4.2), de troubles gastro-intestinaux (voir rubrique 4.2) ou de traitement concomitant (voir rubrique 4.5).

Tests de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer sur les résultats de certains tests de laboratoire, notamment les paramètres biochimiques de la fonction hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux sériques de protéines (vecteurs), p. ex. globuline de liaison aux corticostéroïdes et fractions lipides/lipoprotéines, paramètres du métabolisme des glucides et paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur Slinda

Des interactions peuvent survenir entre Slinda et d'autres médicaments inducteurs des enzymes microsomiales. Cela peut entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et conduire à une hémorragie intercurrente et/ou un échec de la contraception.

Prise en charge

L'induction enzymatique peut survenir après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée après quelques semaines. Après arrêt du traitement médicamenteux, l'induction enzymatique peut se maintenir environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les femmes sous traitement par des médicaments inducteurs enzymatiques doivent transitoirement utiliser une méthode barrière ou une autre méthode de contraception en plus du POP. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et pendant les 28 jours après son arrêt.

Si le traitement médicamenteux se poursuit au-delà de la fin des comprimés actifs de la plaquette du POP, les comprimés placebo sont à jeter et la plaquette suivante est à commencer immédiatement.

Traitement à long terme

Chez les femmes sous traitement à long terme par des substances actives inducteurs enzymatiques, une autre méthode contraceptive non hormonale fiable est recommandée.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature (principalement avec des contraceptifs combinés mais parfois aussi avec des pilules à base de progestatif seul).

Substances augmentant la clairance des hormones contraceptives (diminution de l'efficacité contraceptive par induction enzymatique), par exemple :

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, et médicaments du VIH, ritonavir, névirapine et éfavirenz et potentiellement aussi felbamate, griséofulvine, oxcarbazépine, topiramate et produits contenant le remède à base de plantes millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Substances induisant des effets variables sur la clairance des hormones contraceptives :

Lorsqu'elles sont co-administrées avec des hormones sexuelles, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple, ritonavir, nelfinavir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple, névirapine, éfavirenz), et/ou les associations avec des médicaments inhibiteurs du virus de l'hépatite C (VHC) (par exemple bocéprevir, telaprévir), peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques en progestatifs. L'effet net de ces modifications peut s'avérer cliniquement significatif dans certains cas.

Par conséquent, les informations de prescription de médicaments concomitants du VIH/VHC doivent être consultées pour identifier les interactions potentielles et toute recommandation s'y rapportant. En cas de doute, une méthode contraceptive barrière supplémentaire doit être utilisée par les femmes sous traitement par un inhibiteur de la protéase ou inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Substances diminuant la clairance des hormones contraceptives (inhibiteurs enzymatiques) :

La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs d'enzymes reste inconnue.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du cytochrome CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (par exemple, fluconazole, itraconazole, kétoconazole, voriconazole), le vérapamil, les macrolides (par exemple, clarithromycine, érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques du progestatif.

Dans une étude à doses multiples évaluant la co-administration quotidienne (10 jours) de kétoconazole, un puissant inhibiteur du cytochrome CYP3A4, avec deux préparations hormonales contenant de la drospirénone (drospirénone 3 mg/estradiol 1,5 mg et drospirénone 3 mg/éthinyloestradiol 0,02 mg), l'ASC (0 24h) de la drospirénone a augmenté, multipliée par 2,3 et 2,7 respectivement.

Effet de SLINDA sur d'autres médicaments

Les contraceptifs hormonaux peuvent affecter le métabolisme de certaines autres substances actives. En conséquence, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent augmenter (par exemple, cyclosporine) ou diminuer (par exemple, lamotrigine).

D'après des études in vitro et des études d'interaction in vivo menées chez des femmes volontaires utilisant de l'oméprazole, simvastatine et midazolam comme substrat marqueur, une interaction cliniquement significative de la drospirénone avec le métabolisme lié au cytochrome P450 d'autres substances actives est peu probable.

Interactions pharmacodynamiques

Les données publiées ne montrent pas d'effet significatif sur le potassium sérique après l'utilisation concomitante de drospirénone et d'inhibiteurs de l'ECA ou d'AINS chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale. L'utilisation concomitante de Slinda avec des antagonistes de l'aldostérone ou des diurétiques épargneurs de potassium n'a pas été étudiée. Dans ce cas, le potassium sérique doit être testé au cours du premier cycle de traitement (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Slinda ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une grossesse survient pendant le traitement par Slinda, le traitement doit être arrêté. Des études épidémiologiques n'ont révélé aucun risque accru de malformations congénitales chez les enfants nés de femmes ayant pris de la drospirénone avant la grossesse, ni un effet tératogène lorsque la drospirénone a été prise par inadvertance pendant la grossesse.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Sur la base de ces données chez l'animal, les effets indésirables liés à l'action hormonale de la substance active ne peuvent être exclus.

Allaitement

Des quantités négligeables de drospirénone sont excrétées dans le lait maternel. La dose quotidienne de drospirénone chez le bébé est <1% de la dose maternelle. Ainsi, aux doses thérapeutiques de Slinda, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu. Sur la base des données disponibles, Slinda peut être utilisé au cours de l'allaitement.

Fertilité

Slinda est indiqué pour la prévention de la grossesse.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été effectuée avec Slinda.

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux oraux.

4.8 Effets indésirables

Les modifications du schéma hémorragique ont été un événement indésirable fréquemment signalé dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables les plus couramment rapportés dans les études cliniques à long terme portant sur plus de 9 cycles de traitement par drospirénone (2700 femmes) étaient l'acné (3,8%), une métrorragie (2,9%), des maux de tête (2,7%) et des douleurs mammaires (2,2%).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques à court et à long terme portant sur Slinda sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Toutes les réactions indésirables sont classées par classe de système d'organes et par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$).

System Organ Class	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Infection vaginale	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Léiomyome utérin	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Trouble de l'appétit L'hyperkaliémie	
Affections psychiatriques	Trouble de la libido Perturbation de l'humeur	Symptômes d'anxiété Dépression Humeur dépressive	
Affections du système nerveux	Maux de tête	Vertiges	
Affections oculaires			Intolérance aux

			lentilles de contact
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur Hypertension	
Affections gastro-intestinales	Nausées Douleur abdominale	Vomissement Diarrhée Constipation	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie Hyperhidrose Eruption Séborrhée Prurit Dermatite	
Affections du rein et des voies urinaires			Polyurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Sensation d'inconfort au niveau des seins Métrorragie Hémorragie vaginale Dysménorrhée Menstruation irrégulière	Aménorrhée Troubles menstruels Douleur pelvienne Kyste de l'ovaire Sécheresse vulvovaginale Écoulement vaginal	Kyste du sein Dysplasie cervicale Galactorrhée Prurit vulvovaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Oedème périphérique	
Investigations	Augmentation du poids	Augmentation des transaminases Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang Augmentation de la gamma-glutamyltransférase Augmentation des triglycérides sanguins	Diminution de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmops.be, Division Vigilance : Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmops.be.

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé ; Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Aucun cas d'effet délétère grave lié à un surdosage n'a été signalé. Les symptômes qui peuvent survenir dans ce cas sont des nausées, des vomissements et de légers saignements vaginaux. Il n'existe pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

Cependant, la drospirénone est un analogue de la spironolactone qui possède des propriétés anti minéralocorticoïdes. Les taux sériques de potassium et de sodium et les signes d'une acidose métabolique doivent être surveillés en cas de surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Contraceptifs hormonaux à usage systémique, progestatifs, code ATC : G03AC10.

Mécanisme d'action

Slinda est une pilule à base d'un progestatif seul qui contient le progestatif drospirénone, dérivé de la spironolactone.

À la posologie thérapeutique, la drospirénone possède également des propriétés antiandrogènes et antiminéralocorticoïdes modérées. Il n'a aucune activité estrogénique, glucocorticoïde et antiglycocorticoïde. Ce qui donne à la drospirénone un profil pharmacologique très proche de la progestérone, une hormone naturelle.

Des études cliniques ont montré que, pour les contraceptifs hormonaux combinés contenant 3 mg de drospirénone et 0,02 mg d'éthinylestradiol, les propriétés modérément antimineralocorticoïdes entraînent un effet antimineralocorticoïde modéré.

Effets pharmacodynamiques

L'effet contraceptif de Slinda est obtenu principalement par inhibition de l'ovulation. La drospirénone présente une forte activité anti-gonadotrope inhibant la stimulation folliculaire et l'ovulation en supprimant l'hormone lutéinisante (LH). Additionnellement, la drospirénone a un effet sur le col utérin en augmentant la viscosité du mucus cervical. La drospirénone exerce également des effets progestatifs sur l'endomètre, qui devient plus mince.

Efficacité et sécurité clinique

Le potentiel d'inhibition de l'ovulation de Slinda (4 mg de drospirénone non micronisée administrée quotidiennement pendant 24 jours), mis en évidence par l'activité ovarienne [croissance folliculaire, concentrations sériques en estradiol et en progestérone (score de Hoogland)] par rapport à celui observé avec 0,075 mg de désogestrel administré quotidiennement pendant 28 jours sur deux cycles de traitement a été évalué dans le cadre d'une étude de phase II, ouverte, randomisée menée auprès de 60 jeunes femmes volontaires et en bonne santé. Durant le cycle 1, aucune ovulation n'a été observée dans les deux traitements. Alors qu'une ovulation a été observée pour Slinda et une pour le groupe désogestrel 0,075 mg pour le cycle 2.

Dans une étude de phase II réalisée auprès de 130 femmes, Slinda a maintenu une inhibition de l'ovulation en dépit de quatre prises programmées différées de 24 heures les jours 3, 6, 11 et 22.

Dans deux études cliniques multicentriques, européennes, de phase III, une étude à un seul bras et une étude contrôlée versus 0,075 mg de désogestrel, 1596 femmes ont été traitées pendant 9 à 13 cycles consécutifs avec Slinda et 341 femmes ont été traitées avec du désogestrel pendant 9 mois. Dans l'analyse groupée de ces deux études, les indices de Pearl suivants ont été calculés :

Indice de Pearl (18-45 ans), échec de l'utilisatrice + échec de la méthode : 0,73 (limite supérieure, intervalle de confiance de 95% : 1,43)

Indice de Pearl (18-35 ans), échec de l'utilisatrice + échec de la méthode : 0,93 (limite supérieure, intervalle de confiance de 95% : 1,84)

Dans le cadre d'une étude clinique multicentrique de phase III, un seul bras, menée dans 39 sites aux États-Unis, 953 femmes âgées de 35 ans ou moins ont été traitées, 5,547 cycles évaluable ont été analysés. Au cours de ces cycles, 17 (1,8%) cas de grossesse ont été rapportés (indépendamment de la confirmation par des tests de grossesse urinaires et sériques sur le site de l'étude), conduisant à un indice de Pearl (IC de 95%) de 4,0 (2,3 à 6,4).

Schéma de saignement

Le schéma de saignement au cours de l'utilisation de Slinda a été évalué dans le cadre d'une étude comparative en double aveugle de 9 mois versus 0,075 mg de désogestrel, utilisé en continu.

La survenue d'une hémorragie de privation (définie comme un saignement commençant au cours de l'intervalle de 4 jours sans hormone de Slinda et d'une durée maximale de 8 jours consécutifs) était la plus élevée - survenant chez moins de 40% - au cours des premiers cycles et diminuant avec le temps. Après 9 mois d'utilisation, une hémorragie de privation a été enregistrée chez moins de 20% des utilisatrices.

Le nombre moyen de jours de saignement/spotting dans le groupe Slinda par rapport au groupe désogestrel au cours des cycles 2 à 4 était de $13,1 \pm 13,0$ vs $16,9 \pm 16,9$, respectivement. Le nombre moyen de jours de saignement/spotting apparaissant durant les cycles 7 à 9 était respectivement de $9,7 \pm 10,4$ et de $10,8 \pm 13,3$.

Dans la même étude, la proportion de sujets sans saignement/spotting (aménorrhées) au cours des cycles 2 à 4 était de 20,1% pour Slinda et de 13,5% pour le groupe désogestrel. La proportion de sujets sans saignement/spotting a augmenté au cours des cycles 7 à 9, pour atteindre 26,7% pour Slinda et 32,1% pour le groupe désogestrel.

Le nombre de sujets présentant un saignement prolongé (> 10 jours consécutifs) sous Slinda par rapport au groupe désogestrel était respectivement de 18,1% et 26,1% au cours des cycles 2 à 4 et de 9,1% et 16,7% respectivement durant les cycles 7 à 9.

Le pourcentage de sujets ayant abandonné l'étude en raison d'événements indésirables liés aux saignements était de 3,3% dans le groupe Slinda et de 6,6% dans le groupe désogestrel.

Population pédiatrique

Une étude de phase III a été menée en Europe pour évaluer la tolérance, la sécurité et l'acceptabilité de Slinda. 103 adolescentes ont été incluses dans une partie principale de 6 cycles et 7 cycles supplémentaires (phase d'extension) pour un total de 13 cycles, Slinda a été bien toléré et accepté par les sujets.

Le schéma de saignement avec Slinda a été évalué et les données concordaient généralement avec celles des études de phase III chez l'adulte. Slinda était associé à une diminution du pourcentage de sujets présentant des saignements ou des spottings au cours du temps.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La drospirénone administrée par voie orale est rapidement et presque complètement absorbée. Des concentrations plasmatiques maximales de substance active de Slinda d'environ 28 ng/mL sont atteintes 3-4 h après une administration unique. Une administration concomitante d'aliments n'a aucune influence sur le degré d'absorption de la drospirénone.

La pharmacocinétique de Slinda après administration d'une dose unique et d'une dose répétée a été étudiée par rapport au produit commercialisé contenant 3 mg de drospirénone micronisée en association avec de l'éthinylestradiol. Après administration de doses multiples, la biodisponibilité relative de Slinda était de 76,51% pour l'ASCt, ss. Le taux d'accumulation exprimé par Rac (ASC) était de 1,9256 et de 2,7684 pour le produit combiné. Ces résultats indiquent que l'exposition totale à la drospirénone est plus faible pour Slinda que pour le produit combiné commercialisé sur le marché, sur un cycle de 28 jours.

Distribution

La drospirénone est liée de 95% à 97% à l'albumine sérique et ne se lie pas à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG, Sex Hormone-Binding Globulin) ni à la globuline liant les corticostéroïdes (CBG, Cortisol Binding Globulin). Le volume de distribution apparent moyen de la drospirénone est d'environ 4 L/kg.

Biotransformation

La drospirénone est largement métabolisée après administration orale. Les deux principaux métabolites non pharmacologiquement actifs dans le plasma sont la forme acide de la drospirénone, générée par l'ouverture du cycle lactone, et le 4,5-dihydro-drospirénone-3-sulfate, tous deux formés sans implication du cytochrome P450. La drospirénone est également sujette au métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4. In vitro, la drospirénone est capable d'inhiber faiblement à modérément les enzymes du cytochrome P450, CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4.

Élimination

Après administration orale, les taux plasmatiques de drospirénone diminuent avec une demi-vie terminale de 32 h.

Le taux de clairance métabolique de la drospirénone dans le sérum est de $1,5 \pm 0,2$ mL/min/kg. La drospirénone n'est excrétée sous forme inchangée qu'à l'état de traces. Les métabolites de la drospirénone sont excrétés avec les fèces et l'urine à un taux d'excrétion d'environ 1,2 à 1,4.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de la drospirénone orale est proportionnelle à la dose après administration de doses uniques allant de 1 à 10 mg.

Etat d'équilibre

Au cours d'un cycle de traitement, des concentrations sériques maximales de drospirénone d'environ 40 ng/mL à l'état d'équilibre sont atteintes au bout d'environ 7 jours de traitement. Les taux plasmatiques de drospirénone s'accumulent par un facteur d'environ 2 en raison du rapport entre la demi-vie terminale et l'intervalle de dosage.

*Populations spéciales**Effet de l'insuffisance rénale*

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de Slinda. Cependant, les taux sériques de drospirénone à l'état d'équilibre chez les femmes traitées par un COC contenant de la drospirénone et présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine CLcr, 50 à 80 ml/min) étaient comparables à ceux des femmes dont la fonction rénale était normale. Les taux sériques de drospirénone étaient en moyenne 37% plus élevés chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale modérée (CLcr, 30 - 50 ml/min) que chez celles dont la fonction rénale était normale. Le traitement par de la drospirénone a également été bien toléré par les femmes atteintes d'insuffisance rénale légère ou modérée. Le traitement par de la drospirénone n'a montré aucun effet cliniquement significatif sur la concentration sérique de potassium.

Effet de l'insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de Slinda. Cependant, les hormones stéroïdes peuvent être mal métabolisées chez les femmes présentant une diminution de la fonction hépatique.

Dans une étude à dose unique chez des femmes prenant un COC contenant de la drospirénone, la clairance orale (CL/F) a diminué d'environ 50% chez les volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport à celles dont la fonction hépatique est normale. La diminution observée de la clairance de la drospirénone chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée ne s'est traduite par aucune

différence apparente en termes de concentrations sériques de potassium. Même en cas de diabète et d'un traitement concomitant par la spironolactone (deux facteurs pouvant prédisposer un patient à une hyperkaliémie), une augmentation des concentrations sériques de potassium supérieure à la limite haute des normes de référence n'a pas été observée. On peut en conclure que la drospirénone est bien tolérée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh B).

Groupes ethniques

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique de la drospirénone n'a été observée entre les femmes japonaises et les femmes caucasiennes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez les animaux de laboratoire, les effets de la drospirénone se limitaient à ceux associés à l'action pharmacologique connue. En particulier, les études de toxicité pour la reproduction ont révélé des effets embryotoxiques et fœtotoxiques chez les animaux considérés comme spécifiques à une espèce. À des expositions supérieures à celles observées chez les utilisatrices de drospirénone, des effets sur la différenciation sexuelle ont été observés chez le fœtus de rat, mais pas chez le singe.

Des études d'évaluation des risques pour l'environnement ont montré que la drospirénone pouvait présenter un risque pour le milieu aquatique, car les effets sur la reproduction chez les poissons étaient évidents à 0,087 µg/L (la CME). (Voir rubrique 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimés pelliculés actifs blancs

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline

Lactose

Silice colloïdale anhydre (E551)

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Alcool polyvinylique

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol

Talc (E553b)

Comprimés pelliculés placebo verts

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Povidone

Silice colloïdale anhydre (E551)

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Hypromellose (E464)

Triacétine

Polysorbate 80 (E433)

Dioxyde de titane (E171)

Indigotine (E132)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 comprimés pelliculés (24 comprimés pelliculés actifs blancs et 4 comprimés pelliculés placebo verts) sous plaquettes transparente en PVC/PVDC/Aluminium ou en PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Conditionnements : Plaquettes calendaires contenant 1x28, 3x28, 6x28 et 13x28 comprimés pelliculés.

Chaque étui contient une pochette en carton pour les plaquettes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement. (Voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Allemagne

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE548284
LU2021040055
0908171 : 1 x 28 comprimés
0908185 : 3 x 28 comprimés
0908199 : 6 x 28 comprimés
0908204 : 13 x 28 comprimés

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26/09/2019
Date de dernier renouvellement : 18/03/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 03/2024