

drospirenone-CA

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

Pr **SLYND**[®]

Comprimés de drospirénone

Comprimés, 4 mg, voie orale

Contraceptif oral

Duchesnay Inc.
950, boul. Michèle-Bohec
Blainville (Québec) J7C 5E2
Canada

Date d'approbation initiale :
30 novembre 2021

Date de révision :
12 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271309

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.3 Administration	5
4.4 Dose omise.....	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Femmes qui allaitent	11
7.1.3 Enfants (de 12 à 17 ans)	11
7.1.4 Personnes âgées.....	11
7.1.5 Insuffisance hépatique.....	12
7.1.6 Insuffisance rénale.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	13
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	14
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	14
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	15
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.4 Interactions médicament-médicament	16
9.5 Interactions médicament-aliment.....	17
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	17
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1 Mode d'action	17

10.2	Pharmacodynamique	18
10.3	Pharmacocinétique	19
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	21
12	PARTICULARITÉ DE MANIPULATION DU PRODUIT	21
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
14	ÉTUDES CLINIQUES	22
14.1	Plan et caractéristiques de l'étude	23
14.2	Résultats de l'étude	25
15	MICROBIOLOGIE.....	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	29
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES.....	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

SLYND est indiqué pour la contraception chez les adolescentes et les femmes adultes.

Les comprimés SLYND ne contiennent qu'un progestatif et ne renferment aucun œstrogène. Les pilules progestatives sont parfois appelées « COP » (pour « contraceptifs oraux progestatifs ») ou « micropilules ».

1.1 Enfants

Enfants (de 12 à 17 ans) : L'innocuité et l'efficacité de SLYND ont été établies chez les adolescentes. L'utilisation de ce produit avant les premières menstruations (ménarche) n'est pas indiquée.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : SLYND n'est pas indiqué pour utilisation chez les femmes ménopausées.

2 CONTRE-INDICATIONS

SLYND est contre-indiqué chez les femmes qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, concentration, composition et emballage.

SLYND est contre-indiqué chez les femmes qui présentent les affections suivantes :

- Insuffisance rénale
- Insuffisance surrénalienne
- Antécédent de cancer du col de l'utérus ou cancer progestatif-dépendant
- Tumeurs hépatiques, bénignes ou malignes, ou insuffisance hépatique
- Saignements utérins anormaux non diagnostiqués

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il existe un risque d'élévation des concentrations sériques du potassium chez les femmes qui prennent SLYND avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les concentrations sériques du potassium (par exemple, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IECA], les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les diurétiques épargnant le potassium, les suppléments de potassium, l'héparine, les antagonistes de l'aldostérone et les AINS) (voir la section Mises en garde et précautions, [Hyperkaliémie](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Un comprimé SLYND (comprimé blanc actif ou vert inerte) doit être avalé entier une fois par jour. La prise de SLYND doit commencer le jour 1 (tableau 1).

Les patientes doivent prendre un comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs : un comprimé blanc actif par jour les 24 premiers jours et un comprimé vert inerte par jour au cours des 4 jours suivants. Les comprimés doivent être pris chaque jour environ à la même heure de la

journée afin que l'intervalle entre deux comprimés soit de 24 heures.

Il est très important de prendre SLYND comme indiqué; cependant, il est possible que certaines patientes oublient de prendre un comprimé de temps à autre. Selon une étude pharmacodynamique ayant couvert uniquement 2 cycles, si une pilule est oubliée à l'occasion, la suppression de l'ovulation est maintenue (voir les sections 3.4 Dose oubliée et 9.2 Pharmacodynamique).

SLYND n'est pas destiné aux femmes prépubères ou ménopausées.

4.3 Administration

Tableau 1 : Instructions pour commencer SLYND ou pour passer d'une autre méthode contraceptive à SLYND

Commencer le traitement par SLYND	
<p>Début de la prise de SLYND chez les femmes n'utilisant aucune contraception hormonale à ce moment (jour 1) Important : Envisager la possibilité d'une ovulation et d'une conception avant le début de ce traitement.</p> <p>Couleur du comprimé :</p> <ul style="list-style-type: none"> · Les comprimés actifs SLYND sont blancs (jour 1 au jour 24). · Les comprimés inertes SLYND sont verts (jour 25 au jour 28). 	<p>Début (jour 1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> · Prendre le premier comprimé actif blanc le premier jour des menstruations. · Prendre les comprimés actifs blancs subséquents une fois par jour à la même heure chaque jour pendant un total de 24 jours. · Prendre un comprimé inerte vert par jour pendant 4 jours et à la même heure du jour que celle des comprimés actifs. · Commencer chaque plaquette subséquente après la prise du dernier comprimé inactif.
Passer d'une autre méthode contraceptive à SLYND	Commencer SLYND :
<ul style="list-style-type: none"> · Contraceptif oral combiné (COC) 	<ul style="list-style-type: none"> · Le jour où la nouvelle plaquette du COC précédent aurait été entamée.
<ul style="list-style-type: none"> · Timbre transdermique 	<ul style="list-style-type: none"> · Le jour où l'application suivante aurait eu lieu.
<ul style="list-style-type: none"> · Anneau vaginal 	<ul style="list-style-type: none"> · Le jour où l'insertion suivante aurait eu lieu.
<ul style="list-style-type: none"> · Injection 	<ul style="list-style-type: none"> · Le jour où l'injection suivante aurait eu lieu.
<ul style="list-style-type: none"> · Contraceptif intra-utérin 	<ul style="list-style-type: none"> · Le jour du retrait
<ul style="list-style-type: none"> · Implant 	<ul style="list-style-type: none"> · Le jour du retrait

4.4 Dose omise

Tableau 2 : Instructions pour l'oubli d'un comprimé SLYND

<ul style="list-style-type: none"> En cas d'oubli d'un comprimé actif blanc 	<p>Prendre le comprimé oublié dès que possible. Continuer à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée. Aucune méthode de contraception d'appoint n'est nécessaire (voir la section 9.2 Pharmacodynamique).</p>
<ul style="list-style-type: none"> En cas d'oubli de deux comprimés actifs blancs ou plus 	<p>Prendre le dernier comprimé oublié dès que possible. Continuer à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée (il restera un ou plusieurs des comprimés oubliés dans la plaquette alvéolée). Un autre contraceptif de type non hormonal (comme un condom ou du spermicide) devrait être utilisé en appoint en cas de rapport sexuel dans les 7 jours suivant l'oubli d'un comprimé.</p>
<ul style="list-style-type: none"> En cas d'oubli d'un ou de plusieurs comprimés inertes verts 	<p>Sauter les jours de prise du ou des comprimés oubliés et continuer à prendre un comprimé par jour jusqu'à ce que la plaquette soit terminée.</p>

En cas de vomissements ou de diarrhée dans les 3 à 4 heures suivant la prise du comprimé, un autre comprimé (celui prévu le jour suivant) devrait être pris dès que possible. Dans la mesure du possible, le nouveau comprimé doit être pris dans les 12 heures suivant l'heure habituelle de prise des comprimés. Si les vomissements ou la diarrhée durent plus d'une journée, les conseils sur les comprimés oubliés fournis ci-haut, y compris l'utilisation de contraceptifs non hormonaux en appoint, s'appliquent.

5 SURDOSAGE

Aucun effet délétère grave n'a été signalé lors d'un surdosage de SLYND. Les symptômes qui peuvent survenir sont des nausées, des vomissements et des saignements vaginaux. Il n'y a pas d'antidote et le traitement consiste en un soutien symptomatique.

La drospirénone (DRSP) est un analogue de la spironolactone qui possède des propriétés antiminéralocorticoïdes. Par conséquent, les taux sériques de potassium et de sodium, ainsi que les signes d'acidose métabolique, doivent faire l'objet d'une surveillance en cas de surdosage.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de drospirénone à 4 mg	Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, lactose anhydre, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc.
Orale	Comprimé inerte	Amidon de maïs, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, AD&C bleu No. 2 sur substrat d'aluminium, oxyde ferrique jaune, polysorbate, povidone, stéarate de magnésium et triacétine.

SLYND est fourni dans des plaquettes alvéolées, chacune contenant 24 comprimés ronds, blancs et pelliculés et 4 comprimés ronds, verts et pelliculés.

- Chaque comprimé blanc contient 4 mg de drospirénone. Les comprimés blancs portent les inscriptions gravées « E » sur un côté et « D » sur l'autre côté.
- Chaque comprimé vert est inerte et ne contient pas de drospirénone. Les comprimés verts portent les inscriptions gravées « E » sur un côté et « 4 » sur l'autre côté.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer du sein :

Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a révélé un risque relatif légèrement accru de cancer du sein chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés (COC), sans preuve de lien de cause à effet. Le risque de présenter un cancer du sein diagnostiqué chez les utilisatrices de préparations progestatives est possiblement du même ordre que celui associé aux COC. Cependant, pour les préparations uniquement progestatives, les preuves sont fondées sur des populations beaucoup plus petites d'utilisatrices et sont donc moins concluantes que celles relatives aux COC.

L'âge avancé et la présence d'antécédents familiaux importants sont les facteurs de risque les plus significatifs d'apparition d'un cancer du sein. Les autres facteurs de risque établis comprennent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme à un âge avancé.

Les femmes qui reçoivent des contraceptifs oraux (CO) doivent être informées de s'autoexaminer les seins. Elles doivent aviser leurs médecins de toute masse qu'elles détectent. Un examen clinique des seins annuel est également recommandé.

Cancer du col de l'utérus :

Certaines études suggèrent que l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés contenant un progestatif et l'estradiol a été associée à un risque accru de cancer du col de l'utérus ou de néoplasie intraépithéliale. Cependant, la controverse demeure à savoir dans quelle mesure ces observations peuvent être dues à des différences dans le comportement sexuel et d'autres facteurs.

Appareil cardiovasculaire

Trouble thromboembolique :

Dans les trois études de phase III menées sur SLYND (CF111/301, CF111/302 et CF111/303), incluant un total de 2 575 femmes et portant sur 9 à 13 cycles menstruels, aucun événement thromboembolique n'a été signalé. Les études épidémiologiques n'ont montré aucune association entre les préparations uniquement progestatives et un risque accru d'infarctus du myocarde, de thromboembolie cérébrale ou de thromboembolie veineuse.

Les contraceptifs oraux combinés contenant de la drospirénone et de l'éthinylestradiol peuvent être associés à un risque plus élevé de thromboembolie veineuse (TEV) que celui associé aux COC contenant d'autres progestatifs combinés à l'éthinylestradiol. On ignore si le risque de TEV augmente avec la drospirénone seule; cependant, s'il existe un risque, on s'attend à ce qu'il soit inférieur à celui observé avec la drospirénone combinée à l'éthinylestradiol.

Lorsqu'on prescrit SLYND, il faut tenir compte du risque accru de thromboembolie inhérent à la période post-partum et chez les femmes ayant des antécédents de thromboembolie.

Le traitement par SLYND doit être cessé en cas d'événement thromboembolique artériel ou veineux. L'arrêt du traitement par SLYND doit être envisagé, si cela est possible, en cas d'immobilisation prolongée due à une chirurgie ou à une maladie.

Systeme endocrinien/métabolisme

Métabolisme osseux :

Le traitement par SLYND entraîne une diminution des taux sériques d'estradiol. On ignore si cela peut causer une perte cliniquement pertinente de la densité minérale osseuse.

Diabète :

Bien que les progestatifs puissent avoir un effet sur la résistance à l'insuline périphérique et la tolérance au glucose, il n'existe aucune preuve quant à la nécessité de modifier le schéma thérapeutique chez les patientes diabétiques utilisant des COP comme SLYND. Cependant, les patientes diabétiques doivent être surveillées attentivement au cours des premiers mois d'utilisation, car les patientes atteintes de diabète peuvent être plus à risque d'hyperglycémie. Une attention particulière doit être portée aux patientes diabétiques qui présentent une atteinte vasculaire.

Appareil génito-urinaire

Hémorragie vaginale et aménorrhée :

Les femmes qui utilisent SLYND peuvent présenter des saignements inhabituels (intermenstruels ou intracycliques) et des microrragies (spotting vaginal), surtout au cours des trois premiers mois d'utilisation. Les saignements anormaux peuvent disparaître avec le temps ou en utilisant un autre contraceptif. Si les saignements persistent ou surviennent après des cycles précédemment réguliers, il faut évaluer les causes possibles telles une grossesse ou une tumeur maligne. Selon les journaux des participantes de quatre essais cliniques portant sur SLYND (CF111/301, CF111/302, CF111/303 et CF111/205), 61,4 % des participantes ont présenté des saignements ou des microrragies inhabituels au cours du premier cycle. Ce pourcentage a diminué à 40,3 % au cycle 13 (voir la section Pharmacologie clinique). Au total, 91 participantes sur 2 598 ont cessé de prendre SLYND en raison de troubles de saignement menstruel, y compris des métrorragies, des menstruations irrégulières, des hémorragies vaginales, des ménorragies, des hémorragies utérines et une aménorrhée.

En l'absence de saignement menstruel habituel, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. En cas de non-respect du schéma posologique prescrit (oubli d'un ou deux comprimés actifs ou début de prise un jour plus tard que prévu), il faut envisager la possibilité d'une grossesse au moment des premières règles sautées et recourir aux mesures diagnostiques appropriées. Si le schéma posologique prescrit a été respecté et qu'il y a eu absence de deux cycles menstruels consécutifs, on peut exclure une grossesse.

Sang

Hyperkaliémie :

SLYND contient de la drospirénone, un progestatif qui possède une activité antiminéralocorticoïde, susceptible notamment d'entraîner une hyperkaliémie chez les femmes à risque élevé, comparable à une dose de 25 mg de spironolactone. SLYND est contre-indiqué chez les femmes qui présentent des affections les prédisposant à une hyperkaliémie (p. ex. insuffisance rénale, insuffisance hépatique et insuffisance surrénalienne). Les femmes qui reçoivent un traitement quotidien à long terme pour des affections ou des maladies chroniques qui peuvent augmenter les concentrations sériques du potassium doivent faire vérifier leur concentration sérique de potassium avant de commencer le traitement et pendant le premier cycle du traitement. La surveillance des concentrations sériques du potassium doit être envisagée chez les femmes qui présentent un risque accru d'hyperkaliémie, c'est-à-dire celles qui reçoivent un puissant inhibiteur du CYP3A4 à long terme et en association avec SLYND. Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 comprennent les antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, itraconazole, voriconazole), les inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC (p. ex. indinavir, bocéprévir, atazanavir, darunavir) ou un amplificateur d'inhibiteur de la protéase du VIH comme le cobicistat et la clarithromycine (voir la section Interactions médicamenteuses). Les femmes qui prennent SLYND et qui, ultérieurement, amorcent un traitement et/ou souffrent d'une affection médicale qui augmente leur risque d'hyperkaliémie, doivent faire l'objet d'une surveillance.

La plupart des femmes qui ont montré une hyperkaliémie dans les études de développement clinique sur SLYND présentaient de légères élévations du potassium et/ou des augmentations isolées qui sont revenues à la normale pendant la prise du médicament à l'étude. Aucune réaction indésirable concomitante n'a été attribuée aux hyperkaliémies. Dans le cadre de l'essai de phase III CF111/302, deux femmes (0,2 %) présentant des élévations persistantes du potassium ont cessé leur traitement par SLYND.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Maladie hépatique :

En cas de jaunisse ou de troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique, le traitement par SLYND doit être cessé. Ce dernier ne doit être repris que lors du retour à la normale des marqueurs de la fonction hépatique et de l'exclusion d'un lien de causalité avec SLYND.

SLYND est contre-indiqué chez les femmes atteintes de tumeurs hépatiques, bénignes ou malignes, ou d'une insuffisance hépatique.

Surveillance et tests de laboratoire

L'utilisation de corticostéroïdes contraceptifs peut avoir un effet sur les résultats de certains examens de laboratoire, y compris les paramètres biochimiques du foie, de la thyroïde, des glandes surrénales et des reins, les taux sériques de protéines (de transport) [p. ex. la transcortine (CBG pour *Corticosteroid Binding Globulin*) et les fractions lipidiques/lipoprotéiques], les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse.

Psychiatrie

Dépression :

Les patientes ayant des antécédents de troubles émotionnels, en particulier de type dépressif, peuvent être plus susceptibles de présenter une récurrence de la dépression pendant la prise de contraceptifs oraux. Il faut documenter avec soin la présence d'antécédents de dépression et arrêter le traitement par SLYND en cas de récurrence moins grave de dépression. Les données sur le lien entre les contraceptifs progestatifs et l'apparition ou l'exacerbation d'une dépression sont limitées.

Santé sexuelle

Reproduction

Grossesse ectopique :

Il faut être à l'affût de la possibilité d'une grossesse ectopique chez les femmes qui sont devenues enceintes ou qui se plaignent de douleurs abdominales basses pendant la prise de SLYND.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Sommaire des risques

SLYND ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Selon diverses études épidémiologiques et méta-analyses, le risque d'anomalies congénitales chez les enfants de femmes qui prennent par inadvertance des progestatifs par voie orale en début de grossesse est faible, voire nul.

Au sein de la population générale canadienne (SOGC 2020), le risque de base d'anomalies congénitales majeures et de fausses couches liées aux grossesses cliniquement établies est, selon les estimations, de 4 % et de 15 à 20 %, respectivement.

Données chez les humains

Les études épidémiologiques et les méta-analyses n'ont révélé aucun risque accru de malformations génitales ou non-génitales (y compris les anomalies cardiaques et les malformations atrophiques des membres) après l'utilisation maternelle de progestatifs oraux avant la conception ou en début de grossesse.

Au cours du programme de développement de phase III de SLYND, 21 grossesses confirmées sont survenues chez les participantes traitées par la drospirénone sur un total de 2 564 participantes (voir la section Essais cliniques, Tableau 11). Les issues des grossesses des participantes traitées par la drospirénone étaient les suivantes : naissance d'un bébé normal (n = 9), naissance d'un bébé prématuré (n = 1), naissance de jumeaux en bonne santé (n = 1) et avortements volontaires (n = 8). Une grossesse ectopique (n = 1) est survenue chez une participante traitée par l'agent comparateur, le désogestrel.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Sommaire des risques

Des quantités négligeables de drospirénone sont excrétées dans le lait maternel. Ainsi, aux doses thérapeutiques de SLYND, aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est anticipé. En général, aucun effet indésirable (EI) lié à la production du lait, à la croissance normale en santé, ou au développement du nourrisson n'a été observé avec l'utilisation des contraceptifs oraux progestatifs (COP).

Données chez les humains

Après l'administration quotidienne de comprimés SLYND de 4 mg, les concentrations moyennes de drospirénone dans le lait maternel sur une période de 24 heures sont de 5,6 ng/mL. Selon cette concentration, la dose quotidienne moyenne estimée pour les nourrissons allaités est de 840 ng/kg/jour (dose relative du nourrisson : 1,5 %).

7.1.3 Enfants (de 12 à 17 ans)

L'innocuité et l'efficacité de SLYND ont été établies chez les adolescentes et les femmes en âge de procréer. L'utilisation de ce produit avant les premières menstruations (ménarche) n'est pas indiquée.

L'innocuité et l'efficacité devraient être les mêmes chez les adolescentes postpubères de moins de 18 ans et les utilisatrices de 18 ans et plus.

L'étude CF111/304 a évalué les saignements associés à SLYND chez des femmes de plus de 12 ans. Les données sur les saignements correspondaient généralement à celles de l'étude CF111/303 menée chez des femmes adultes.

7.1.4 Personnes âgées

SLYND n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées.

7.1.5 Insuffisance hépatique

SLYND est contre-indiqué chez les femmes qui présentent une insuffisance hépatique (voir la section Contre-indications, Mises en garde et précautions). L'exposition moyenne à la drospirénone chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique modérée est environ trois fois plus élevée que celle observée chez les femmes dont la fonction hépatique est normale. SLYND n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique grave (voir la section Mode d'action et pharmacologie clinique).

7.1.6 Insuffisance rénale

SLYND est contre-indiqué chez les femmes qui présentent une insuffisance rénale (voir la section Contre-indications, Mises en garde et précautions).

Chez les participantes qui présentent une clairance de la créatinine (Cl_{cr}) de 50 à 79 mL/min, les concentrations sériques de la drospirénone étaient comparables à celles observées dans un groupe témoin présentant une $Cl_{cr} \geq 80$ mL/min. Chez les participantes qui présentent une Cl_{cr} de 30 à 49 mL/min, les concentrations sériques de la drospirénone étaient en moyenne 37 % plus élevées que celles du groupe témoin. En outre, il existe un risque d'hyperkaliémie chez les participantes atteintes d'insuffisance rénale dont le taux sérique de potassium se situe près de la limite supérieure de la normale, et qui prennent en concomitance des médicaments épargnant le potassium (voir la section Interactions médicamenteuses, Mode d'action et pharmacologie clinique).

Surveillance et examens de laboratoire

Examen physique et suivi

Avant l'utilisation de contraceptifs oraux, une anamnèse détaillée et un examen physique complet doivent être réalisés, ce qui inclut la mesure de la tension artérielle et les antécédents familiaux, que l'on doit documenter avec soin. De plus, toute perturbation du système de coagulation doit être éliminée si un membre de la famille est connu pour avoir souffert d'une maladie thromboembolique (p. ex. thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) à un jeune âge. Si la patiente est sexuellement active, les seins, le foie, les membres et les organes pelviens doivent être examinés et un test de Papanicolaou (PAP) doit être effectué.

La première visite de suivi doit avoir lieu 3 mois après la prescription des contraceptifs oraux. Par la suite, les examens doivent être réalisés au moins une fois par année, ou plus fréquemment si cela est indiqué. Lors de chaque visite annuelle, l'examen doit inclure les procédures effectuées lors de la visite initiale, comme indiqué ci-dessus, ou selon les recommandations du Groupe d'étude canadien sur l'examen de santé périodique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables cliniquement significatifs suivants sont présentés ailleurs dans d'autres sections de la monographie de produit :

- Hyperkaliémie (voir la section Mises en garde et précautions)
- Saignements irréguliers et aménorrhée (voir la section Mises en garde et précautions)

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité de SLYND (n = 2 598) a été évaluée chez les femmes adultes dans trois essais cliniques de phase III (CF111/301, CF111/302 et CF111/303; voir la section Essais cliniques) ainsi que dans un essai clinique de phase II (CF111/205). La durée d'exposition globale moyenne à SLYND est de 236 jours, pour une fourchette allant de 197 à 328 jours.

Tous les effets indésirables observés au cours des essais cliniques des tableaux 4 et 5 sont énumérés par classe de système d'organes et selon leur terme préféré.

Tableau 4 : Effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des femmes recevant SLYND dans quatre études cliniques (ensemble d'analyse de l'innocuité)

Classe de système d'organes (MedDRA version 17.1)	Total N = 2 598 n (%)
Tout effet indésirable	627 (24,1)
Affections gastro-intestinales	
Nausées	47 (1,8)
Investigations	
Poids augmenté	50 (1,9)
Affections du système nerveux	
Céphalée	71 (2,7)
Affections psychiatriques	
Diminution de la libido	33 (1,3)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Acné	98 (3,8)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Douleur mammaire	57 (2,2)
Hypersensibilité mammaire	31 (1,2)
Dysménorrhée	49 (1,9)
Règles irrégulières	30 (1,2)
Métrorragie	72 (2,8)
Hémorragie vaginale	45 (1,7)

Les effets indésirables les plus fréquents chez les femmes étaient l'acné (3,8 %), la métrorragie (2,8 %), les céphalées (2,7 %) et la douleur mammaire (2,2 %). Aucune différence majeure entre les sous-groupes fondés sur l'IMC ou par rapport à la population totale n'a été observée en ce qui concerne les effets indésirables survenus pendant le traitement.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés chez au moins 2 % des participantes adolescentes âgées de 12 à 17 ans (étude CF111/304).

Tableau 5 : Effets indésirables signalés chez ≥ 2 % des adolescentes

Classe de système d'organes (MedDRA version 17.1)	Total N = 102 n (%)
Tout effet indésirable	23 (22,5)
Affections gastro-intestinales	
Distension abdominale	3 (2,9)
Investigations	
Poids augmenté	3 (2,9)
Affections du système nerveux	
Céphalées	3 (2,9)
Affections psychiatriques	
Modification de l'humeur	3 (2,9)
Sautes d'humeur	2 (2,0)
Affections des organes de reproduction et du sein	
Douleur mammaire	2 (2,0)
Dysménorrhée	2 (2,0)
Métrorragie	5 (4,9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Acné	4 (3,9)

Les effets indésirables les plus fréquents chez les adolescentes ont été une métrorragie (4,9 %) et de l'acné (3,9 %).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables peu fréquents (≥ 1 individu sur 1 000 à < 1 individu sur 100) signalés avec l'utilisation de SLYND dans quatre études cliniques menées chez des femmes adultes en bonne santé :

Affections hématologiques et du système lymphatique : Anémie, anémie ferriprive

Affections de l'oreille et du labyrinthe : Vertige

Affections oculaires : Intolérance aux lentilles cornéennes

Affections gastro-intestinales : Douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, diarrhée, flatulence, vomissement

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Asthénie, fatigue, tuméfaction locale, œdème périphérique

Affections du système immunitaire : Hypersensibilité

Infections et infestations : Vaginose bactérienne, infection fongique, infection des voies urinaires, candidose vulvovaginale, infection mycotique vulvovaginale

Investigations : Alanine aminotransférase augmentée, bilirubine sanguine augmentée, créatinine phosphokinase sanguine augmentée, pression artérielle augmentée, potassium sanguin augmenté, TSH sanguine augmentée, triglycérides sanguins augmentés, gamma-glutamyltransférase augmentée

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Diminution de l'appétit, hyperkaliémie, augmentation de l'appétit, obésité

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Douleur au dos, spasmes musculaires, douleur aux extrémités

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : Léiomyome utérin

Affections du système nerveux : Étourdissements, migraine

Affections psychiatriques : Labilité affective, anxiété, dépression, humeur dépressive, irritabilité, augmentation de la libido, modification de l'humeur, sautes d'humeur, nervosité

Affections des organes de reproduction et du sein : Aménorrhée, accroissement mammaire, ménorragie, trouble menstruel, douleur pelvienne, syndrome prémenstruel, oligoménorrhée, kyste de l'ovaire, hémorragie utérine, spasme utérin, pertes vaginales, sécheresse vulvovaginale

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Épistaxis

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Alopécie, hyperhidrose, prurit, rash, rash généralisé, séborrhée

Affections vasculaires : Bouffée de chaleur, hypertension

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Les valeurs de laboratoire signalées comme des effets indésirables chez plus de 0,5 % de toutes les participantes comprenaient une élévation de la thyroestimuline dans le sang (0,9 % des participantes) et une élévation du taux de la créatine phosphokinase (0,7 % des participantes). Dans l'ensemble des études de phase III menées chez les adultes, les seules anomalies de laboratoire signalées comme des effets indésirables graves ont été une élévation du taux de potassium dans le sang (une participante) et une hyperkaliémie (six participantes).

Les valeurs de laboratoire signalées comme des effets indésirables et menant à l'arrêt du traitement étaient généralement peu fréquentes (signalées chez $\leq 0,1$ % de l'ensemble des participantes); les seuls termes privilégiés associés à l'arrêt du traitement chez plus d'une participante dans les études de phase III chez les adultes ont été une élévation de la gamma-glutamyltransférase (trois participantes) et une hyperkaliémie (deux participantes).

Dans l'étude de phase III menée auprès d'adolescentes (CF111/304), des anomalies de laboratoire ont été signalées en tant qu'effets indésirables dans les classes de système d'organes « Affections hématologiques et du système et du système lymphatique » et « Investigations ». L'incidence des différents effets indésirables (termes privilégiés) individuels liés aux valeurs de laboratoire parmi l'ensemble des participantes a été faible (≤ 1 % pour chaque terme privilégié). Aucune valeur de laboratoire n'a été signalée comme EI chez plus d'une participante.

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés lors de l'utilisation de SLYND après son approbation. Comme ces effets sont signalés de façon volontaire au sein d'une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'estimer avec exactitude leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec le médicament.

Affections gastro-intestinales : Gêne buccale, dysesthésie orale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Pleurs

Investigations : Glycémie augmentée

Affections du système nerveux : Dysgueusie, migraine

Affections des organes de reproduction et du sein : Menstruations retardées, arrêt de lactation

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Urticaire

Affections vasculaires : Embolie veineuse

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des interactions peuvent survenir entre SLYND et d'autres produits médicinaux qui induisent des enzymes microsomiales. Cela peut entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et peut causer des saignements intermenstruels et/ou un échec de la contraception.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 6 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/Nom usuel	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
Kétoconazole	É	Multiplie par 2 à 3 l'exposition systémique à la DRSP	L'administration concomitante de DRSP à 3 mg/éthinyloestradiol (EE) à 0,02 mg avec le kétoconazole à 200 mg, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a entraîné une augmentation modérée de l'exposition systémique au DRSP sans changement pertinent de nature médicale selon les données d'innocuité.

Aprépitant, barbituriques, bosentan, carbamazépine, efavirenz, felbamate, griséofulvine, névirapine, oxcarbazépine, phénytoïne, primidone, rifabutine, rifampicine, ritonavir, rufinamide, topiramate	T	Diminue l'exposition systémique à la DRSP	L'administration concomitante de SLYND avec des médicaments qui induisent l'activité du CYP3A4 devrait diminuer l'exposition systémique à la DRSP, ce qui pourrait potentiellement diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ou augmenter les saignements intermenstruels.
Midazolam, oméprazole, simvastatine	T	Aucune	Une interaction pertinente sur le plan clinique entre la DRSP et le métabolisme enzymatique du cytochrome P450 est peu probable.
Bocéprévir, cobicistat (atazanavir-cobicistat, darunavir-cobicistat), clarithromycine, diurétiques épargnant le potassium	É	Augmente l'exposition systémique à la DRSP.	L'administration concomitante de SLYND doit être évitée, car cela peut causer une élévation des paramètres pharmacocinétiques de la DRSP.

Légende : DRSP = drospirénone; É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction alimentaire cliniquement pertinente n'a été détectée avec la drospirénone.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les médicaments ou les produits à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) qui induisent certaines enzymes hépatiques, y compris le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), peuvent diminuer la concentration systémique des contraceptifs hormonaux et potentiellement diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux ou augmenter les saignements intermenstruels.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Il existe un risque potentiel d'élévation des concentrations sériques du potassium chez les femmes qui prennent SLYND avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les concentrations sériques du potassium (par exemple, les IECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les diurétiques épargnant le potassium, les suppléments de potassium, l'héparine, les antagonistes de l'aldostérone et les AINS) (voir la section Mises en garde et précautions).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

SLYND est un contraceptif progestatif qui réduit le risque de devenir enceinte, principalement en inhibant l'ovulation.

10.2 Pharmacodynamique

La drospirénone est un analogue de la spironolactone possédant une activité antiminéralocorticoïde.

Selon quatre essais cliniques portant sur SLYND (CF111/301, CF111/302, CF111/303 et CF111/205), 61,4 % des participantes ont présenté des saignements ou des microrragies inhabituels au cours du premier cycle. Ce pourcentage a diminué à 40,3 % (N = 2 598) au cycle 13. Voir la figure 1 pour les saignements inhabituels dans les études de phase III.

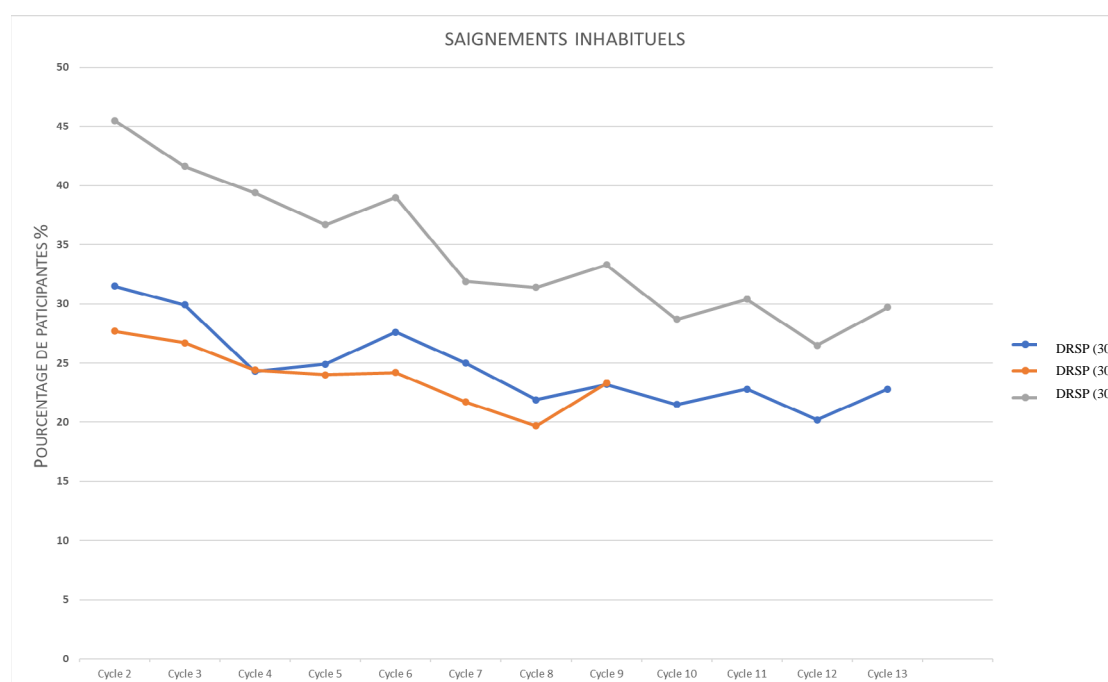


Figure 1 : Saignements inhabituels dans les études cliniques de phase III CF111/301, CF111/302 et CF111/303

Dans une étude distincte (CF111/204), 127 femmes présentant des cycles ovulatoires confirmés ont reçu un schéma consistant en 24 jours de traitement actif (comprimés de drospirénone à 4 mg) et 4 jours de prise de comprimés de placebo pendant 2 cycles. Dans le groupe de traitement A (n = 62), un retard de 24 heures a été planifié pour la prise médicamenteuse des jours 3, 6, 11 et 22 du cycle 2, et dans le groupe de traitement B (n = 65), ces mêmes jours, mais au cycle 1. L'ovulation était définie comme la disparition ou la persistance d'un gros follicule en plus d'un taux de progestérone supérieur à 5 ng/mL pendant au moins 5 jours consécutifs. Le taux d'ovulation global était de 0,8 % (Tableau 7). Les diamètres folliculaires observés durant les cycles à prise habituelle et les cycles à prise différée se sont avérés comparables. Malgré les retards de prise des comprimés de 24 heures, l'inhibition de l'ovulation a été maintenue (Duijkers, 2016).

Tableau 7 : Taux d'ovulation dans le groupe A (prise habituelle durant le cycle 1, prise différée durant le cycle 2) et le groupe B (prise différée durant le cycle 1, prise habituelle durant le cycle 2) (totaux [n] et pourcentages des participantes et intervalle de confiance [IC] à 95 % inclus)

		Groupe A (n = 62)	Groupe B (n = 65)	Total (n = 127)
Cycle 1	Taux d'ovulation (n [%])	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Limite inférieure de l'IC (%)	0,000	0,000	0,000
	Limite supérieure de l'IC (%)	5,950	5,675	2,905
Cycle 2	Taux d'ovulation (n [%])	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,8)
	Limite inférieure de l'IC (%)	0,041	0,000	0,000
	Limite supérieure de l'IC (%)	8,987	5,675	4,387
Période de traitement complète	Taux d'ovulation (n [%])	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,8)
	Limite inférieure de l'IC (%)	0,041	0,000	0,000
	Limite supérieure de l'IC (%)	8,987	5,675	4,387

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 8 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la drospirénone chez des femmes volontaires en bonne santé suivant la prise d'une dose unique par voie orale

	C _{max}	T _{max}	T _{1/2}	ASC ₀₋₇₂	ASC _{0-tau}
Dose unique moyenne	27,28 ng/mL	3,5 h	Environ 30 h	543,51 ng h/ mL	296,10 ng h/ mL

ASC_(0-72 h) : aire sous la courbe concentration/temps, calculée au moyen de la règle des trapèzes, du point 0 h à la dernière concentration observée à 72 h; ASC_(0-tau) : aire sous la courbe concentration plasmatique/temps observée pendant un intervalle posologique, p. ex. 24 h, le jour 1 (J1).

Tableau 9 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la drospirénone chez des femmes volontaires en bonne santé suivant la prise de doses multiples par voie orale

	C _{max,éq}	C _{min,éq, J15}	T _{max,éq}	ASC _{t,éq}	ASC _{0-tau}
Moyennes des Doses multiples	40,99 ng/mL	17,05 ng/mL	3,196 h	1 066,84 ng· h/mL	570,17 ng·h/ mL

C_{max,éq} : Concentration maximale observée lors du dernier intervalle posologique à l'état d'équilibre; ASC_{t,éq} : Paramètre de doses multiples – Aire sous la courbe concentration/temps dans un intervalle posologique de 24 heures après la dernière dose de chaque période de l'étude, calculée au moyen de la règle linéaire des trapèzes; t_{max,éq} : Paramètre de doses multiples – Délai d'obtention de la concentration maximale (pic) observée à l'état d'équilibre.

Absorption : Les paramètres pharmacocinétiques de la drospirénone administrée par voie orale sont proportionnels à la dose suivant la prise de doses uniques variant de 1 à 10 mg. Les concentrations maximales (C_{max}) de la drospirénone dans le plasma, qui sont d'environ 27 ng/mL, sont atteintes environ 2 à 6 heures après l'ingestion unique de SLYND. Lors d'un cycle de traitement, les concentrations maximales à l'état d'équilibre de la drospirénone dans le sérum, qui sont d'environ 41 ng/mL, sont atteintes après environ 10 jours de traitement. La C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) de la drospirénone dans le plasma augmentent selon un facteur

d'environ 1,5 à 2 suivant l'administration de doses multiples de SLYND. L'administration concomitante d'une dose unique de 4 mg de drospirénone par voie orale avec un repas riche en calories et en matières grasses entraîne une exposition similaire (ASC) et augmente le taux d'absorption de la drospirénone par rapport à l'état à jeun : la C_{max} augmente d'environ 29 % et le délai avant l'obtention d'une concentration maximale (T_{max}) diminue d'environ 31 %.

Distribution : Le drospirénone se lie dans une proportion de 95 à 97 % à l'albumine sérique et ne se lie pas à la globuline se liant aux hormones sexuelles (SHBG) ni à la globuline liant les corticostéroïdes (CBG). Le volume apparent de distribution de la drospirénone est d'environ 4 L/kg.

Métabolisme : La drospirénone est métabolisée dans une large mesure après son administration par voie orale. Les deux principaux métabolites de la drospirénone présents dans le plasma humain ont été établis comme étant la forme acide de la drospirénone générée par l'ouverture de l'anneau de lactone et le 4,5-dihydrodrospirénone-3-sulfate, formé par réduction et sulfatation subséquente. Ces métabolites ne sont pas considérés comme étant pharmacologiquement actifs. La drospirénone est également soumise à un métabolisme oxydatif, catalysé par le CYP3A4.

Élimination : Les concentrations sériques de la drospirénone sont caractérisées par une demi-vie d'élimination de phase terminale d'environ 30 heures suivant la prise de schémas posologiques uniques et multiples. L'excrétion de la drospirénone était presque terminée après dix jours et les quantités excrétées étaient légèrement plus élevées dans les fèces que dans l'urine. La drospirénone était largement métabolisée et seules des quantités infimes de drospirénone sous forme inchangée ont été excrétées dans l'urine et les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique :

L'exposition moyenne à la drospirénone chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique modérée est environ trois fois plus élevée que celle observée chez les femmes dont la fonction hépatique est normale. SLYND n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique grave (voir les sections Contre-indications et Mises en garde et précautions).

Insuffisance rénale :

L'effet de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de la drospirénone (3 mg par jour pendant 14 jours) et l'effet de la drospirénone sur les concentrations sériques de potassium ont été étudiés chez trois groupes distincts de femmes ($n = 28$; femmes âgées de 30 à 65 ans). Toutes les participantes recevaient un régime faible en potassium. Durant l'étude, 7 participantes ont continué à prendre leurs médicaments épargnant le potassium pour le traitement de leur maladie sous-jacente. Le jour 14 (état d'équilibre) du traitement par la drospirénone, les concentrations sériques de la drospirénone dans le groupe présentant une Cl_{cr} de 50 à 79 mL/min étaient comparables à celles du groupe témoin présentant une $Cl_{cr} \geq 80$ mL/min. Les concentrations sériques de la drospirénone étaient en moyenne 37 % plus élevées dans le groupe présentant une Cl_{cr} de 30 à 49 mL/min que celles observées dans le groupe témoin. Le traitement par la drospirénone n'a montré aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations sériques du potassium. Bien qu'aucun cas d'hyperkaliémie n'ait été observé dans l'étude, chez cinq des sept participantes qui ont continué à utiliser leurs médicaments épargnant le potassium pendant l'étude, les concentrations sériques moyennes du potassium ont augmenté jusqu'à 0,33 mEq/L (voir les sections Contre-indications et Mises en garde et précautions).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les comprimés de SLYND à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans leur emballage original.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 PARTICULARITÉ DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'existe aucune directive particulière en matière de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

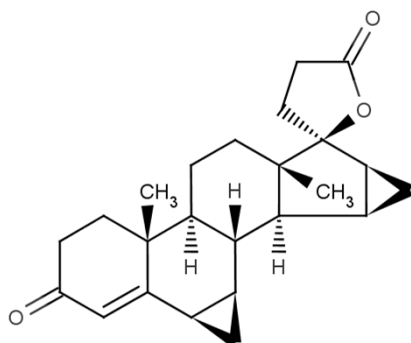
Substance pharmaceutique

Nom propre : Drospirénone

Nom chimique : (6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,15S,16S,17S)1,3',4',6,6a,7,8,9,10,11,12,13,14,15,15a,16-hexadécahydro-10,13-diméthylspiro-[17Hdicyclopropano-6,7:15,16]cyclopenta[a]phenanthrene-17,2'(5H)-furan]-3,5'(2H)-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₃₀O₃, 366,49 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La drospirénone est une poudre cristalline blanche à presque blanche ou légèrement jaunâtre. Il s'agit d'un progestatif légèrement soluble dans l'eau, modérément soluble dans l'acétone et le diméthylformamide et légèrement soluble dans le méthanol. La drospirénone est une molécule neutre sans propriété acido-basique dans les solutions aqueuses. La drospirénone ne présente aucune forme polymorphe.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Prévention des grossesses

L'efficacité de SLYND pour prévenir les grossesses a été démontrée dans trois études de phase III : deux études pivots non comparatives d'une durée de 13 cycles (études CF111/301 et CF111/303) et une étude comparative de soutien incluant le désogestrel d'une durée de 9 cycles (étude CF111/302). SLYND a également été l'objet d'une étude d'innocuité menée auprès d'adolescentes âgées de 12 à 17 ans (étude CF111/304; données présentées à l'appui).

Ces études ont été conçues pour évaluer SLYND chez des femmes recherchant une méthode de contraception en général et des sous-groupes présentant divers IMC. La contraception progestative est considérée comme une option acceptable chez les femmes obèses.

Bien que SLYND soit indiqué pour la plupart des femmes en âge de procréer, les groupes pour lesquels un COP sans œstrogène, tel SLYND, peut être préférable comprennent les femmes venant récemment d'accoucher, qui allaitent ou en péri-ménopause, de même que les femmes souffrant de migraines avec aura, les fumeuses de plus de 35 ans, et les femmes atteintes de

lupus érythémateux disséminé.

14.1 Plan et caractéristiques de l'étude

Tableau 10 : Description des études cliniques

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de participantes (n)	Âge moyen (Tranche)	Population étudiée	Paramètres d'évaluation
CF111/301	Essai ouvert, prospectif, multicentrique, non comparatif et non contrôlé	24 comprimés de 4 mg de DRSP et 4 comprimés de placebo, administrés par voie orale une fois par jour pendant 13 cycles	713	29 (18-46)	Femmes en bonne santé en âge de procréer TAS < 140 mm Hg TAD < 90 mm Hg IMC moyen : 23,00 kg/m ² IMC < 30 : 94,2 % IMC ≥ 30 : 5,8 % 99,6 % caucasienne ≤ 35 ans : 79,8 % > 35 ans : 20,2 % Non-fumeuses : 69,1 % Fumeuses actuelles : 25,5 % Ex-fumeuses : 5,3 %	IP global (IC à 95 %) : 0,5106 (0,1053, 1,4922)
CF111/302	Essai prospectif, multicentrique, comparatif, à répartition aléatoire, à double insu et à double placebo	24 comprimés de 4 mg de DRSP et 4 comprimés de placebo, administrés par voie orale une fois par jour pendant 9 cycles p/r à Comprimés pelliculés de désogestrel à 0,075 mg (28 comprimés actifs) Rapport de répartition aléatoire 5 (DRSP) : 2 (désogestrel)	858	29 (18-45)	Femmes en bonne santé en âge de procréer TAS < 140 mm Hg TAD < 90 mm Hg <u>Groupe DRSP</u> IMC moyen : 22,96 kg/m ² IMC < 30 : 96,5 % IMC ≥ 30 : 3,5 % 99,8 % caucasienne ≤ 35 ans : 79,5 % > 35 ans : 20,5 % Non-fumeuses : 67 % Fumeuses actuelles : 27,6 % Ex-fumeuses : 5,4 %	IP global (IC à 95 %) : <u>DRSP</u> : 0,9715 (0,3154, 2,2671) <u>Désogestrel</u> : 0,5227 (0,0132, 2,9124)

drospirénone-CA

CF111/ 303	Essai ouvert, prospectif, multicentrique, non comparatif	24 comprimés de 4 mg de DRSP et 4 comprimés de placebo, administrés par voie orale, une fois par jour pendant 13 cycles	1004	28 (18-51)	Femmes en bonne santé en âge de procréer TAS ≤ 159 mm Hg TAD ≤ 99 mm Hg IMC moyen : 28,61 kg/m ² IMC < 30 : 64,8 % IMC ≥ 30 : 35,2 % 56,8 % caucasienne 35,6 % de race noire (ou afro-américaine) 2 % asiatique 5,7 % d'autres races Non-fumeuses : 67,1 % Fumeuses actuelles : 18,1 % Ex-fumeuses : 14,6 %	IP selon les cycles évaluable chez les femmes n'allaitant pas âgées ≤ 35 ans (IC à 95 %) : 4,0 (2,3, 6,4) IP global (IC à 95 %) : 2,4 (1,2276, 4,1502)
CF111/ 304	Essai ouvert multicentrique (étude sur l'innocuité)	24 comprimés de 4 mg de DRSP et 4 comprimés de placebo, administrés par voie orale, une fois par jour pendant 6 cycles, lors d'une phase de prolongation de 7 cycles	102	16,1 (12-17)	Adolescentes en bonne santé (ménarchiques depuis au moins six mois) IMC moyen : 21,47 kg/m ² 97,1 % caucasienne Non-fumeuses : 86,3 % Fumeuses actuelles : 6,9 % Ex-fumeuses : 6,9 %	Saignements habituels et/ou microrragie : la proportion des participantes est passée de 98,0 % au cycle 1 à 39,3 % au cycle 6 Saignements inhabituels et/ou microrragie : la proportion des participantes est passée de 56,8 % au cycle 2 à 47,6 % au cycle 6

DRSP = drospirénone; IC : intervalle de confiance; IP = indice de Pearl

Étude chez les adolescentes

SLYND a également été étudié dans le cadre d'un essai ouvert multicentrique sur l'innocuité menée auprès d'adolescentes sexuellement actives et âgées de 12 à 17 ans, pendant six cycles de traitement de 28 jours (phase principale) et une phase de prolongation facultative

de 7 à 13 cycles (voir la section 7.5 Effets indésirables observés dans les essais cliniques [Enfants]). Les paramètres d'évaluation principaux de cette étude étaient les suivants : (1) effets indésirables survenus pendant le traitement; (2) signes vitaux; (3) paramètres de laboratoire cliniques; (4) type de saignement vaginal (journaux des participantes); (5) acceptabilité de la drospirénone.

14.2 Résultats de l'étude

Les résultats des études seront axés sur l'indice de Pearl global, lequel était le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité des études européennes CF111/301 et CF111/302, et l'un des paramètres d'évaluation secondaires de l'étude américaine CF111/303.

Les études conduites en Europe et aux États-Unis ont différents paramètres d'évaluation principaux de l'efficacité, différentes données démographiques (race, origine ethnique, IMC) et facteurs de risque.

Les analyses de sous-groupe des essais cliniques ont démontré l'innocuité et l'efficacité contraceptives du produit chez les adolescentes et les femmes présentant un indice de masse corporelle (IMC) < 30 et un IMC ≥ 30 et chez les femmes âgées > 35 ans.

Étude CF111/301

L'IP global était calculé en incluant toutes les grossesses survenues pendant l'étude, et en excluant toute grossesse survenue après l'arrêt prématuré du médicament à l'étude. Aucune restriction d'âge n'était mentionnée pour le paramètre d'évaluation principal de cette étude.

Pendant l'étude CF111/301, laquelle comprenait 713 participantes et a porté sur un total de 7 638 cycles, 3 participantes sont devenues enceintes, avec des dates de conception estimées aux cycles 2, 3 et 13, produisant un indice de Pearl global de 0,5106 (IC à 95 % : 0,1053 à 1,4922).

Pour les grossesses survenues dans le sous-groupe d'âge ≤ 35 ans, l'IP global (IC à 95 %) pour ce sous-groupe était de 0,6593 (0,1360 à 1,9269). Ce calcul était basé sur les données de 569 femmes avec 5 915 cycles.

L'efficacité contraceptive est souvent exprimée comme suit : 1- taux d'échec contraceptif. L'efficacité contraceptive dans l'étude 301 d'une durée de 13 cycles était équivalente à 99,36 %.

Étude CF111/302

Les résultats chez les participantes âgées de ≤ 35 ans étaient inclus dans le paramètre d'évaluation principal.

Pendant l'étude CF111/302 (858 participantes pour 6 691 cycles sous drospirénone, 332 participantes pour 2 487 cycles sous désogestrel), 5 participantes recevant de la drospirénone (0,6 %) et 1 participante recevant du désogestrel (0,3 %) sont devenues enceintes. L'IP global était de 0,9715 (IC à 95 % : 0,3154 à 2,2671) dans le groupe recevant de la drospirénone et de 0,5227 (IC à 95 % : 0,0132 à 2,9124) dans le groupe recevant du désogestrel.

L'efficacité contraceptive dans l'étude 302 d'une durée de 9 cycles était équivalente à 99,1 %.

Étude CF111/303

L'IP global figurait parmi les paramètres d'évaluation secondaires, et il était basé sur les grossesses confirmées et les grossesses présumées non confirmées observées dans l'ensemble de la population étudiée ainsi que dans les sous-groupes fondés sur l'IMC et le poids, comme pour les paramètres d'évaluation principaux de l'efficacité des études CF111/301 et CF111/302. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était déterminé selon les cycles évaluable chez les femmes n'allaitant pas âgées de ≤ 35 ans (au moment de l'inscription à l'essai). Les cycles évaluable étaient définis comme des cycles d'exposition au produit comprenant au moins un rapport sexuel sans contraception d'appoint par cycle.

Le profil démographique des femmes était : âge moyen de 26,4 ans et IMC moyen de 28,5 kg/m². La distribution raciale était de 53,3 % de Caucasiennes; 38,5 % d'Afro-Américaines; 2,2 % d'Asiatiques et 6 % autres.

Parmi les 953 femmes et avec 5 547 cycles évaluable, 17 participantes (n'allaitant pas) (1,8 %) ont présenté une grossesse confirmée (indépendamment d'une confirmation par des tests de grossesse urinaires et sériques au centre d'étude), avec des dates de conception estimées aux cycles 1, 2, 3, 6, 8 et 13, produisant un IP évaluable de 4,0 (IC à 95 % : 2,3 à 6,4).

L'efficacité contraceptive dans l'étude 303 d'une durée de 13 cycles a équivalu à 97,54 %.

Les résultats et les indices de Pearl globaux ou évaluable des études CF111/301, CF111/302 et CF111/303 sont fournis dans le tableau 11.

Tableau 11: Résultats d'efficacité relatifs à l'indice de Pearl global ou évaluable dans les études CF111/301, CF111/302, CF111/303

Paramètre d'évaluation principal	Statistique	CF111/301	CF111/302		CF111/303
		DRSP à 4 mg (N = 713)	DRSP à 4 mg (N = 858)	Désogestrel à 0,075 mg (N = 332)	DRSP à 4 mg (N = 953)
Nombre total de cycles d'exposition	n	7 638	6 691	2 487	5 547
Grossesses confirmées	n (%)	3 (0,4 %)	5 (0,6 %)	1 (0,3 %)	17* (1,8 %)
Indice de Pearl global	%	0,5106	0,9715	0,5227	-
Indice de Pearl évaluable	%	-	-	-	4,0
IC à 95 %	Limite inférieure/limite supérieure	0,1053/ 1,4922	0,3154/ 2,2671	0,0132/ 2,9124	2,3/6,4

DRSP = drospirénone

N : Nombre de participantes dans l'ensemble de la population analysée (EPA); n : nombre de participantes/cycles disposant de données; % : pourcentage basé sur N; IC : intervalle de confiance.

* Grossesses confirmées, chez les participantes traitées pharmacologiquement, grossesses de nourrissons non allaités, dans les centres se conformant aux bonnes pratiques cliniques (BPC).

L'IP global est basé sur les grossesses confirmées provenant de centres d'étude n'ayant signalé aucune

violation majeure au protocole ou à la réglementation.

Dans l'étude CF111/303, les indices de Pearl pour les sous-groupes basés sur l'IMC (< 30 kg/m² et ≥ 30 kg/m²) ont également été signalés (Tableau 12).

Tableau 12: Analyse de l'indice de Pearl et de la table de survie basée sur les cycles évaluable chez les femmes âgées ≤ 35 ans par sous-groupe (ensemble d'efficacité principal dans l'étude CF111/303).

	N	Grossesses pendant le traitement	Cycles évaluable	Indice de Pearl (IC à 95 %)	Taux de grossesse cumulatif (IC à 95 %) (%)
IMC					
< 30 kg/m ²	621	12	3 681	4,2 (2,2 à 7,4)	4,0 (1,5 à 6,5)
≥ 30 kg/m ²	332	5	1 866	3,5 (1,1 à 8,1)	3,0 (0,1 à 5,8)

IMC = indice de masse corporelle; IC = intervalle de confiance

Effet sur les saignements menstruels

Le type de saignements pendant l'utilisation de SLYND a été évalué dans toutes les études et dans tous les groupes de traitement. On a observé une diminution au fil du temps du nombre total de participantes présentant des saignements ou des microrragies ainsi que du nombre de participantes présentant des saignements ou des microrragies inhabituels (Tableau 13 et Figure 2).

Tableau 13: Nombre de participantes présentant des saignements ou des microrragies inhabituels par période de référence – Études CF111/301, CF111/302 et CF111/303

	Statistique	CF111/301	CF111/302		CF111/303
		DRSP (N = 713)	DRSP (N = 858)	Désogestrel à 0,075 mg (N = 332)	DRSP (N = 1 004)
Inhabituels					
Cycles 2 à 4	n/N (%)	480/634 (75,7)	358/527 (67,9)**	192/222 (86,5)	422/609 (69,3)
Cycles 5 à 7	n/N (%)	408/569 (71,7)	269/423 (63,6)	106/157 (67,5)	284/448 (63,4)
Cycles 8 à 10/7 à 9 ^a	n/N (%)	367/536 (68,5)	243/374 (65,0)	93/137 (67,9)	218/376 (58,0)
Cycles 11 à 13	n/N (%)	320/499 (64,1)			162/310 (52,3)

DRSP = drospirénone

^a Total de 8 à 10 pour les études 301 et 303, de 7 à 9 pour l'étude 302; * $p < 0,05$ pour le DRSP p/r au désogestrel;

** $p < 0,001$ pour le DRSP p/r au désogestrel

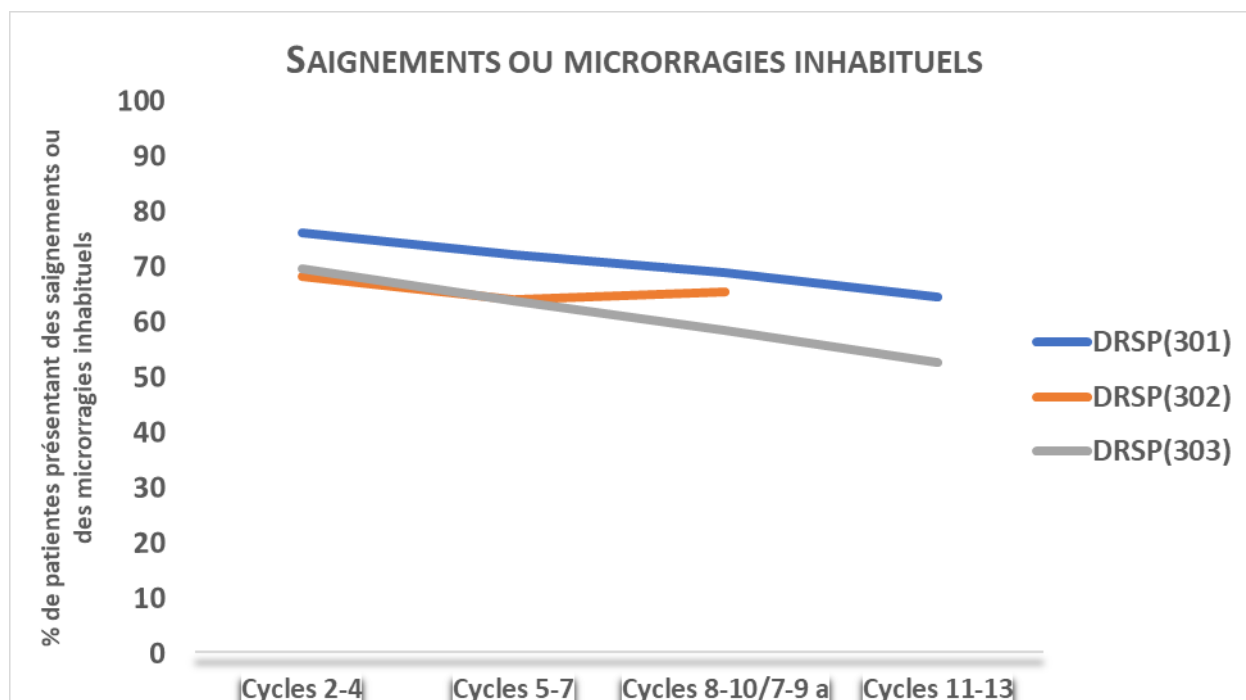


Figure 2 : Pourcentage de participantes présentant des saignements ou des microrragies inhabituels par cycle

Dans l'étude comparative de soutien CF111/302, au cours de la première période de référence (cycles 2 à 4), les pourcentages de femmes signalant un saignement ou microrragie étaient statistiquement inférieurs dans le groupe recevant la drospirénone comparativement au groupe recevant le désogestrel (79,9 % p/r à 86,5 % pour l'ensemble des saignements ou microrragies, et 67,9 % p/r à 86,5 % pour les saignements ou microrragies inhabituels) (Tableau 13).

Le pourcentage de participantes présentant des saignements pendant plus de 14 jours a été le plus élevé durant le premier cycle, et il a diminué avec le temps dans toutes les études et dans tous les groupes de traitement. Ce taux était significativement inférieur dans le groupe recevant la drospirénone comparativement au groupe recevant le désogestrel pour les cycles 5 à 7 et 7 à 9 dans l'étude comparative (6,1 % p/r à 12,1 % [$p = 0,02$]) pour les cycles 5 à 7, et 2,9 % p/r à 10,9 % [$p < 0,001$] pour les cycles 7 à 9).

Étude chez les adolescentes

Sur 6 cycles de base et 7 cycles de prolongation de traitement par SLYND [CF111/304], le pourcentage de participantes présentant des saignements et des microrragies habituels et inhabituels a diminué; le nombre de jours de saignement/microrragie a diminué; le pourcentage de participantes ne présentant aucun saignement ou microrragie a augmenté; les saignements ont diminué en quantité et en durée. Seulement cinq participantes (4,9 % sur 102 participantes évaluables) ont terminé l'essai prématurément en raison de saignements anormaux (métrorragie).

À la visite 6, la majorité des participantes ont également signalé que le traitement par la drospirénone à 4,0 mg a eu un effet positif sur le volume, la durée et la prévisibilité des saignements vaginaux.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Aucune étude de toxicologie générale n'a été menée avec SLYND. La toxicologie générale de la drospirénone (DRSP) est bien établie dans la littérature.

Les données sur la toxicité proviennent principalement d'études menées sur une association de DRSP et d'éthinylestradiol (EE), études qui comprenaient des groupes recevant l'un ou l'autre des agents seuls. Les souris ayant reçu 3, 10 ou 30 mg/kg/jour de DRSP pendant 14 semaines ont montré une augmentation du gain pondéral par rapport aux animaux témoins. Aucun changement hématologique n'a été signalé dans les groupes ayant reçu la DRSP seule. Différents changements de poids des organes, attribués à l'EE, ont été observés dans les groupes recevant l'EE seul et les groupes recevant l'association médicamenteuse, mais le seul changement de poids des organes signalé chez les animaux traités par DRSP seule était une diminution du poids des glandes surrénales dans le groupe recevant 30 mg/kg/jour. Plusieurs changements histopathologiques ont été observés dans les groupes recevant l'EE seul et le traitement d'association, mais aucun changement spécifique n'a été attribué au traitement par la DRSP seule. En association avec l'EE, la DRSP a montré une synergie dans l'induction de l'atrophie des ovaires, mais a inhibé l'effet stimulant sur l'utérus.

Cancérogénicité

Aucune étude sur la cancérogénicité de SLYND n'a été menée. La cancérogénicité de la drospirénone (DRSP) est bien établie dans la littérature.

Dans une étude de cancérogénicité orale de 24 mois menée chez des souris recevant des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour de drospirénone, équivalant à 2 fois l'exposition clinique maximale (selon l'ASC), on a observé une légère augmentation des carcinomes de la glande de Harder dans le groupe recevant la dose élevée de drospirénone. Dans une étude semblable menée chez des rats recevant des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour de drospirénone, soit 10 fois l'exposition clinique maximale (selon l'ASC), on a observé une augmentation de l'incidence des phéochromocytomes des glandes surrénales bénins et totaux (bénins et malins) dans le groupe recevant la dose élevée de drospirénone.

Génotoxicité

Aucune étude sur la génotoxicité de SLYND n'a été menée. La génotoxicité de la drospirénone (DRSP) est bien établie dans la littérature.

La drospirénone s'est révélée négative pour la génotoxicité dans une batterie standard de tests de génotoxicité de l'ICH S2 (R1) et dans le test de l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (HGPRT). La drospirénone a augmenté la synthèse non prévue d'ADN dans les hépatocytes de rats, mais pas dans les hépatocytes humains. La pertinence clinique des observations dans les hépatocytes de rats est considérée comme douteuse.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude sur la fertilité chez les animaux n'a été menée avec SLYND. Les données d'un ensemble complet de toxicité pour la reproduction de la drospirénone seule ne sont pas disponibles.

Alors que des études sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin ont été menées avec la drospirénone seule, des études sur la fertilité et le développement péri-et postnatal n'ont été menées qu'avec l'association d'éthinylestradiol (EE) et de drospirénone.

La drospirénone administrée seule ou en association avec l'EE administrée à des rates gravides au cours du stade tardif de la gestation a provoqué la féminisation des fœtus mâles en raison de ses propriétés anti-androgéniques. Par conséquent, l'association DRSP/EE a entraîné une diminution de la performance reproductive des animaux F1 à une dose de 45/0,45 mg/kg/jour.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

Pr**SLYND**®

Comprimés de drospirénone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **SLYND** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **SLYND**.

Pourquoi utilise-t-on **SLYND**?

SLYND est utilisé pour prévenir les grossesses chez les filles et les femmes âgées de 12 ans et plus pouvant devenir enceintes.

Comment **SLYND** agit-il?

SLYND prévient la libération d'un ovule par un ovaire (ovulation).

SLYND est une pilule progestative. Elle contient uniquement de la drospirénone. Elle ne contient aucun œstrogène.

Votre chance de devenir enceinte dépend de la façon dont vous suivez les directives pour la prise de vos pilules contraceptives. Plus vous suivez à la lettre les directives, moins vous aurez de chance de devenir enceinte.

Autres façons de prévenir une grossesse

D'autres méthodes de contraception sont disponibles. Celles-ci sont généralement moins efficaces que les contraceptifs oraux. Si elles sont utilisées correctement, les autres méthodes de contraception sont suffisamment efficaces pour bon nombre de femmes. Le tableau suivant énumère les taux de grossesse pour différents types de contraception. Un taux de grossesse correspond au nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes au cours d'une année.

Grossesses signalées par 100 femmes par année :

Pilule combinée	moins de 1 à 3
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom et mousse ou gel spermicide	de 1 à 6
Pilule microdosée	de 3 à 6
Condom	de 2 à 12
Diaphragme avec mousse ou gel spermicide	de 3 à 18
Spermicide	de 3 à 21
Éponge avec spermicide	de 3 à 28
Capot cervical avec spermicide	de 5 à 18
Abstinence périodique (rythme), tous types	de 2 à 20
Aucune méthode de contraception	de 60 à 85

Il existe des différences dans ces taux de grossesse. En effet, certaines personnes n'utilisent pas les méthodes de contraception avec la prudence et la régularité dont elles devraient faire preuve. Cela ne s'applique pas aux DIU puisqu'ils sont implantés dans l'utérus. Si vous faites preuve de prudence et utilisez régulièrement votre méthode de contraception, les taux de grossesse devraient être plus faibles. Certains types de contraception nécessiteront plus d'efforts que la prise d'une seule pilule chaque jour.

Quels sont les ingrédients dans SLYND?

Ingrédient médicamenteux : drospirénone.

Ingrédients non médicamenteux du comprimé actif blanc (contenant la drospirénone) : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, lactose anhydre, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc.

Ingrédients non médicamenteux du comprimé inactif vert (placebo) : amidon de maïs, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, AD&C bleu No. 2 sur substrat d'aluminium, oxyde ferrique jaune, polysorbate, povidone, stéarate de magnésium et triacétine.

SLYND est disponible sous la forme posologique suivante :

Comprimés de 4 mg

Ne prenez pas SLYND si vous:

- êtes allergique à la drospirénone ou à tout autre ingrédient contenu dans le médicament ou le contenant.
- êtes atteinte ou avez été atteinte d'une maladie rénale ou d'insuffisance rénale.
- présentez ou avez présenté une diminution de la fonction des glandes surrénales.
- êtes atteinte ou avez été atteinte d'un cancer du col de l'utérus ou tout cancer sensible aux progestatifs.
- êtes atteinte ou avez été atteinte de problèmes de foie, y compris une tumeur/un cancer du foie.
- présentez ou avez présenté des saignements vaginaux inexplicables.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre SLYND, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:

- êtes atteinte ou avez été atteinte d'un cancer du col de l'utérus (cervix).
- êtes atteinte ou avez été atteinte d'un cancer du sein ou avez des antécédents familiaux de cancer du sein.
- avez ou avez déjà eu des caillots sanguins ou avez des antécédents familiaux de caillots sanguins.
- présentez ou avez déjà présenté une perte osseuse.
- êtes atteinte de diabète ou présentez un taux de sucre élevé dans votre sang.
- présentez ou avez déjà présenté des saignements vaginaux anormaux.
- présentez un taux élevé de potassium dans votre sang (hyperkaliémie).
- avez un autre problème de santé et prenez d'autres médicaments pour le traiter.
- devez subir une opération ou allez être alitée.
- êtes atteinte ou avez déjà été atteinte de dépression (sentiment de tristesse).
- êtes enceinte ou croyez l'être.
- avez des douleurs abdominales.

Autres mises en garde à connaître :

Cancer du sein

Le risque de cancer du sein chez les femmes augmente avec l'âge. Il augmente également en cas d'antécédents familiaux de cancer du sein, c'est-à-dire si votre mère ou votre sœur est atteinte ou a été atteinte d'un cancer du sein. Les autres facteurs qui augmentent votre risque de cancer du sein sont l'obésité, le fait de n'avoir jamais eu d'enfants ou d'avoir eu une première grossesse à terme à un âge avancé.

Chez quelques femmes, l'utilisation de pilules contraceptives peut accélérer le développement d'un cancer du sein qui n'a pas encore été identifié. Les risques de cancer du sein liés à l'utilisation de pilules contraceptives semblent être faibles. Vous devez cependant demander à un professionnel de la santé d'examiner vos seins au moins une fois par an.

Pendant la prise de SLYND, examinez souvent vos seins. Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements, tels que :

- Capitonage ou affaissement de la peau,
- Changements dans le mamelon, ou
- Toute bosse que vous pouvez voir ou ressentir.

Cancer du col de l'utérus

Les femmes qui utilisent la pilule contraceptive peuvent avoir plus de risque de développer un cancer du col de l'utérus. Cependant, cela pourrait être dû à d'autres raisons, comme un plus grand nombre de partenaires sexuels et une exposition au virus du papillome humain (VPH).

Caillots sanguins

Les femmes qui utilisent une méthode de contraception qui contient des hormones peuvent développer des caillots sanguins dans la partie inférieure de la jambe, la cuisse ou le bassin. Le risque est plus élevé si vous avez donné naissance dans les dernières

6 semaines ou si vous avez des antécédents de caillots sanguins.

Diabète

Si vous êtes atteinte de diabète, vous pourriez avoir un plus grand risque d'avoir un taux élevé de sucre dans votre sang au cours des premiers mois que vous prenez SLYND. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé pendant cette période.

Saignements vaginaux

Des saignements anormaux (métrorragies ou spotting vaginal) se produisent parfois chez les femmes qui utilisent des pilules contraceptives, y compris SLYND. Il s'agit de saignements vaginaux intermenstruels. Ils sont plus susceptibles de se produire au cours des 3 premiers mois suivant le début de la prise de la pilule contraceptive. Les saignements anormaux peuvent disparaître avec le temps ou en utilisant un autre contraceptif. Si le saignement est abondant ou ne s'arrête pas, informez-en votre professionnel de la santé.

Absence de règles

Vous pouvez ne pas avoir vos règles lorsque vous prenez un contraceptif hormonal, même en l'absence d'une grossesse. En revanche, si vous avez vos règles normalement et que, soudainement, vous n'en avez plus, il est possible que vous soyez enceinte. Si vous ne preniez pas SLYND selon les directives de votre professionnel de la santé, vous devriez effectuer un test de grossesse. Cela permettra de déterminer si l'absence de règles est due à une grossesse.

Taux élevés de potassium dans le sang

SLYND peut augmenter les taux de potassium dans votre sang (hyperkaliémie). Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de passer des analyses de sang pour vérifier vos taux de potassium.

Problèmes de foie

SLYND peut causer des problèmes de foie, y compris la jaunisse (jaunissement de la peau ou des yeux). Votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang pour vérifier la santé de votre foie.

Utilisation pendant la grossesse

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de pilules contraceptives. Informez votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes de grossesse, telles des nausées matinales ou une sensibilité mammaire inhabituelle. Cessez de prendre SLYND si vous devenez enceinte. Vous devez consulter votre professionnel de la santé pour connaître les risques pour votre enfant à naître liés à tout médicament pris pendant la grossesse.

Si vous souhaitez devenir enceinte, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de cesser de prendre SLYND.

Allaitement

De très petites quantités de drospirénone pénètrent dans le lait maternel. Cependant, aucun effet sur le bébé n'est attendu. Généralement, les pilules progestatives utilisées par les mères qui allaitent n'ont pas modifié la production du lait ni la croissance et le développement du bébé.

Bilans de santé et tests

Avant de commencer à prendre SLYND, vous devrez effectuer des examens et des tests. Votre professionnel de la santé effectuera un examen physique. Il examinera vos seins, votre foie, vos bras et vos jambes. Il effectuera un examen pelvien qui comprendra un test Pap. Votre professionnel de la santé vous posera aussi quelques questions sur vos antécédents médicaux personnels et ceux de vos proches. Il mesurera aussi votre pression sanguine et effectuera des analyses de sang.

Pendant la prise de SLYND, vous devrez effectuer des examens médicaux réguliers avec votre professionnel de la santé. Votre premier examen devrait avoir lieu environ trois mois après le début du traitement par SLYND. Vous verrez ensuite votre professionnel de la santé environ une fois par an. Lors de ces visites, votre professionnel de la santé effectuera des examens physiques et internes. Il mesurera aussi votre pression sanguine et effectuera des analyses de sang.

Si des analyses de laboratoire sont prévues, assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé que vous prenez SLYND. En effet, les pilules contraceptives peuvent avoir une incidence sur certaines analyses de sang.

SLYND pourrait ne pas fonctionner aussi bien qu'il le devrait pour prévenir la grossesse si vous :

- oubliez de prendre vos pilules;
- ne prenez pas vos pilules selon les directives de votre professionnel de la santé;
- présentez des problèmes gastro-intestinaux; ou
- prenez certains médicaments.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec SLYND :

- médicaments utilisés pour traiter les infections à champignons, comme le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et la griséofulvine;
- antibiotiques, comme la rifabutine, la rifampicine, la rifampine, la griséofluline et la clarithromycine;
- médicaments utilisés pour traiter les nausées et les vomissements comme l'aprépitant;
- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (anticonvulsivants), y compris le felbamate, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, la primidone, les barbituriques, la carbamazépine, le topiramate, le rufinamide, l'éthosuximide;
- immunosuppresseurs, comme les cyclosporines;
- médicaments utilisés pour traiter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH/sida), comme l'atazanavir, le bocéprévir, le cobicistat, le darunavir, l'association darunavir-cobicistat, l'éfavirenz, l'indinavir, la névirapine, le ritonavir, l'association atazanavir-cobicistat;
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle dans les vaisseaux sanguins entre le cœur et les poumons (hypertension pulmonaire), y compris le bosentan;
- millepertuis, un produit à base de plantes utilisé pour traiter la dépression et d'autres affections;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) lorsqu'ils sont pris à long terme et pour le traitement de l'arthrite ou d'autres problèmes;

- diurétiques épargnant le potassium;
- suppléments de potassium;
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et antagonistes de l'aldostérone pour le traitement de l'hypertension artérielle;
- héparine, utilisée pour traiter les caillots sanguins.

Il ne s'agit pas d'une liste complète des interactions médicamenteuses possibles avec SLYND. Consultez votre professionnel de la santé pour en savoir plus sur les interactions médicamenteuses.

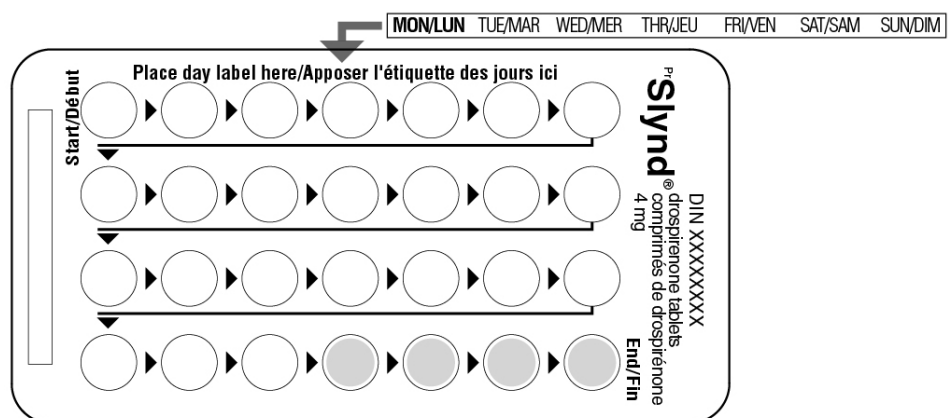
Comment prendre SLYND :

1. **Assurez-vous de lire ces directives :**
 - a. Avant de commencer à prendre SLYND, et
 - b. Chaque fois que vous n'êtes pas certaine de ce que vous devez faire.
2. Ayez une méthode de contraception d'appoint, comme des condoms ou un spermicide, à portée de main.
3. Décidez avec votre professionnel de la santé du meilleur jour et de la meilleure heure pour commencer à prendre votre pilule. Choisissez une heure de la journée qui sera facile à retenir. Il est important de la prendre à la même heure chaque jour et dans l'ordre indiqué sur votre plaquette alvéolée.
4. Pour les premiers jours, choisissez la vignette autocollante qui correspond au premier jour de vos règles (jour 1). Par exemple, si vos règles commencent le lundi, choisissez la vignette correspondante des jours de la semaine de façon à ce que le « lundi » soit juste au-dessus du jour 1.



5. Placez la vignette autocollante des jours de la semaine correspondante sur le haut de la plaquette alvéolée sur « Apposer l'étiquette des jours ici ». Par exemple, si vos règles commencent le lundi, placez la vignette correspondante des jours de la semaine sur le haut de votre plaquette alvéolée de façon à ce que le « lundi » soit juste au-dessus du premier jour. Le fait d'étiqueter la carte avec les jours de la semaine vous aidera à vous rappeler de

prendre votre pilule tous les jours.



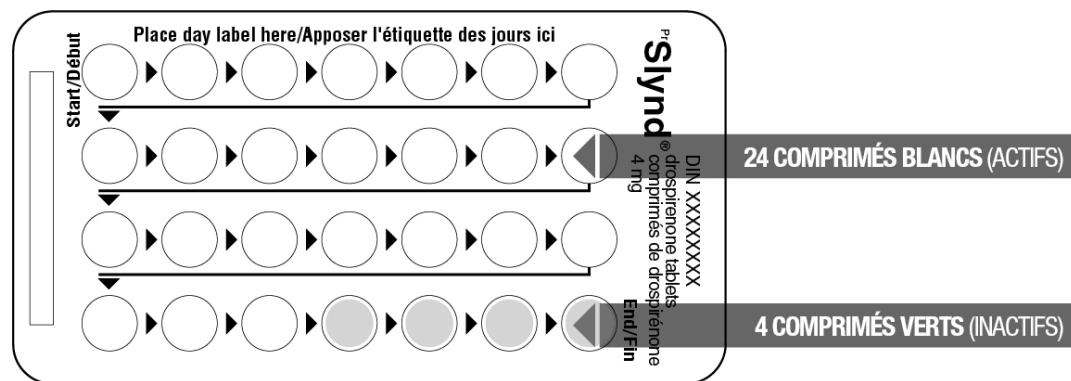
6. Examinez votre plaquette de comprimés SLYND.

a. Chaque plaquette de comprimés SLYND contient :

- **24 comprimés blancs.** Ces comprimés contiennent des hormones à prendre pendant 24 jours (jours 1 à 24).
- **4 comprimés verts.** Ces comprimés ne contiennent pas d'hormones et sont considérés comme un placebo. Ces comprimés doivent être pris au cours des 4 derniers jours (jours 25 à 28).

b. Vérifiez la plaquette de comprimés pour savoir :

- Où commencer à prendre les comprimés; et
- L'ordre de prise des comprimés. Suivez les flèches dans le diagramme. Prenez les comprimés de gauche à droite chaque semaine.



7. **Prendre SLYND**

- Prenez SLYND exactement comme indiqué par votre professionnel de la santé.
- Prenez **1** comprimé tous les jours à la même heure. Prenez les comprimés dans l'ordre indiqué sur votre plaquette alvéolée.
- Avalez les comprimés entiers.

- Prenez SLYND avec ou sans nourriture.
- **Début de prise (jour 1) : Si vous n'utilisez actuellement aucune méthode de contraception hormonale :**
 - Commencez SLYND le premier jour (jour 1) de vos règles (Début de prise jour 1). Votre professionnel de la santé vous dira à quel moment commencer à prendre votre pilule contraceptive. Vous commencerez votre plaquette le jour 1 si votre professionnel de la santé vous a dit de prendre votre première pilule le premier jour de vos règles.
 - Prenez 1 comprimé blanc chaque jour pendant 24 jours consécutifs. Vous devez d'abord terminer tous les comprimés blancs.
 - Ensuite, prenez 1 comprimé vert chaque jour pendant 4 jours consécutifs. Vos règles devraient commencer pendant cette période.
 - Prenez 1 comprimé tous les jours, selon l'ordre de la plaquette alvéolée, à la même heure chaque jour, pendant 28 jours.
 - Après avoir pris le dernier comprimé le jour 28 de la plaquette alvéolée, le lendemain, commencez à prendre le premier comprimé blanc (jour 1) d'une nouvelle plaquette à l'heure habituelle. Suivez le calendrier ci-dessus avec chaque plaquette de SLYND. Prenez le premier comprimé de votre nouvelle plaquette, que vous ayez ou non vos règles.
- Assurez-vous d'utiliser tous les comprimés dans chaque plaquette.
- Ne sautez pas vos comprimés ou jours, même si vous n'avez pas souvent de rapports sexuels.
- Ne sautez pas de comprimés ou de jours, même si vous avez mal au ventre. Informez votre professionnel de la santé si cela ne disparaît pas.
- Lorsque vous commencez à prendre SLYND, des spotting vaginaux ou des saignements légers entre vos règles pourraient survenir. Parlez-en à votre professionnel de la santé s'ils ne disparaissent pas après quelques mois.
- Utilisez un calendrier pour suivre vos règles.

Si vous avez de la difficulté à vous souvenir de prendre SLYND, parlez-en à votre professionnel de la santé. Il peut vous conseiller sur la façon de faciliter la prise de pilules ou sur l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

Vous pouvez ne pas avoir vos règles pendant que vous prenez SLYND, même si vous n'êtes pas enceinte. Cependant, informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous :

- n'avez pas vos règles et n'avez pas pris SLYND selon les directives; ou
- n'avez pas vos règles pendant deux mois consécutifs; ou
- croyez que vous pourriez être enceinte.

Cela pourrait signifier que vous êtes enceinte. Si vous présentez un test de grossesse positif, vous devez cesser de prendre SLYND.

Passer d'un autre type de contraception à SLYND :

- Pour tout changement, suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé.
- Si vous passez d'une autre pilule contraceptive à SLYND :
 - Commencez votre nouvelle plaquette alvéolée SLYND le même jour que vous le feriez pour votre méthode de contraception précédente.
 - Ne continuez pas à prendre les comprimés de votre ancienne plaquette (contraceptif précédent).
- Si vous passez d'un anneau vaginal ou un timbre transdermique à SLYND :

- Commencez à prendre SLYND le jour où vous auriez inséré votre anneau suivant ou auriez appliqué le timbre suivant.
- Si vous passez d'une méthode progestative, comme un implant ou une injection, à SLYND :
 - Commencez à prendre SLYND le jour du retrait de votre implant ou le jour où vous auriez eu votre injection suivante.
- Si vous passez d'un dispositif ou un système intra-utérin (DIU ou SIU) à SLYND :
 - Commencez à prendre SLYND le jour du retrait de votre DIU ou SIU.

Dose habituelle :

Prenez un comprimé par jour.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de SLYND, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre des comprimés (ou commencez votre plaquette alvéolée en retard), **vous pourriez devenir enceinte**. Si vous oubliez plus d'un comprimé blanc, vous devrez utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant 7 jours. Plus vous oubliez de comprimés, plus vous êtes susceptible de devenir enceinte.

Le fait d'oublier un comprimé peut également causer des spotting vaginaux ou des saignements légers, même lorsque vous prenez le comprimé oublié plus tard. Les jours où vous prenez 2 comprimés pour compenser les pilules oubliées, il se pourrait également que vous ressentiez un peu une envie de vomir.

Si vous oubliez de prendre un comprimé blanc (pilules actives)	<ul style="list-style-type: none"> · Prenez le comprimé oublié dès que vous vous en souvenez. Prenez le comprimé suivant à votre heure habituelle. Cela signifie qu'il se peut que vous preniez 2 comprimés le même jour. · Continuez ensuite à prendre 1 comprimé tous les jours jusqu'à ce que vous ayez terminé la plaquette. · Si vous oubliez de prendre un comprimé, vous n'êtes pas obligée d'utiliser une méthode de contraception d'appoint lors de vos rapports sexuels.
Si vous oubliez de prendre 2 comprimés blancs ou plus (pilules actives) consécutifs	<ul style="list-style-type: none"> · Prenez un comprimé dès que vous vous en souvenez. Prenez le comprimé suivant à votre heure habituelle. Cela signifie qu'il se peut que vous preniez 2 comprimés le même jour. · Continuez ensuite à prendre 1 comprimé tous les jours jusqu'à ce que vous ayez terminé la plaquette. Un ou plusieurs comprimés blancs oubliés resteront dans la plaquette alvéolée. · Utilisez un contraceptif de type non hormonal (comme un condom ou du spermicide) en appoint si vous avez des rapports sexuels au cours des 7 premiers jours suivant l'oubli des comprimés.

Si vous oubliez 1 ou plusieurs comprimés verts (pilules inactives)	<ul style="list-style-type: none"> Sautez le jour où vous avez oublié de prendre le comprimé. Prenez le prochain comprimé à l'heure habituelle, tous les jours jusqu'à ce que vous ayez terminé la plaquette.
---	--

Si vous oubliez un ou plusieurs comprimés pendant deux mois consécutifs, parlez-en à votre professionnel de la santé. Il pourra vous suggérer des façons de faciliter la prise de pilules ou d'utiliser une autre méthode de contraception.

Si vous vomissez ou avez de la diarrhée dans les 3 à 4 heures suivant la prise de votre comprimé :

- Prenez un nouveau comprimé (le comprimé prévu pour le lendemain) dès que possible dans les 12 heures suivant l'heure habituelle où vous prenez votre comprimé.
- Continuez ensuite à prendre tous vos comprimés restants dans l'ordre. Prenez le premier comprimé de votre plaquette alvéolée suivante le jour suivant la fin de votre plaquette alvéolée actuelle. Vous commencerez votre nouvelle plaquette 1 jour plus tôt que prévu. Poursuivez normalement avec votre nouveau calendrier.
- Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis la prise du dernier comprimé, voir la section « **Dose oubliée** » ci-dessous pour obtenir plus d'instructions.

Si vous avez des vomissements ou de la diarrhée pendant plus d'une journée, vos pilules contraceptives pourraient également ne pas agir. Si vous avez des rapports sexuels dans les 7 jours suivant une ou plusieurs journées de vomissements ou de diarrhée, utilisez un type de contraception supplémentaire, tels un condom ou un spermicide, en appoint.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SLYND?

En prenant SLYND, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Acné
- Maux de tête
- Sautes d'humeur
- Crampes menstruelles douloureuses
- Éruption cutanée, rougeur et démangeaisons de la peau
- Peau grasse
- Douleur : sein, dos, douleur corporelle
- Contractures musculaires
- Enflure
- Maux de tête, migraines
- Saignements de nez
- Perte de cheveux
- Transpiration abondante
- Bouffées de chaleur
- Tension artérielle élevée
- Étourdissements, sensation de tête qui tourne
- Yeux sensibles aux lentilles de contact
- Sensibilité ou augmentation de la taille des seins
- Vomissements
- Diarrhée ou constipation

- Flatulences
- Gain de poids, obésité
- Diminution ou augmentation de l'appétit
- Sensation de ballonnement
- Faiblesse, fatigue
- Sécheresse vaginale
- Douleur ou sensation de brûlure dans la bouche
- Goût métallique

De nombreuses femmes peuvent ressentir une envie de vomir (nausées), en particulier au cours des premiers mois d'administration de SLYND. Si vous avez de tels malaises, continuez tout de même à prendre vos comprimés. Habituellement, le problème ne dure pas. Si vos nausées ne disparaissent pas, appelez votre professionnel de la santé.

SLYND peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé peut réaliser des analyses de sang pendant votre traitement.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Saignements vaginaux : augmentation ou diminution des saignements menstruels, spotting vaginaux, règles peu fréquentes, en retard ou absence de saignements		✓	
PEU COURANT			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, battements cardiaques irréguliers, teint pâle, essoufflement, faiblesse		✓	
Changements de comportement et d'humeur : agitation, y compris un comportement agressif ou hostile, anxiété, nervosité, changements dans le désir sexuel ou l'activité sexuelle, augmentation de l'alimentation, stress		✓	

Dépression : sensation de tristesse persistante, difficulté à dormir ou sommeil excessif, faiblesse, manque d'énergie, fatigue		✓	
Grossesse ectopique ou fausse couche : sensibilité des seins; nausées; douleur ou crampes persistantes dans le bas de l'abdomen; spotings vaginaux ou saignements vaginaux			✓
Hypersensibilité (réaction allergique) : fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure, essoufflement, respiration sifflante, écoulement nasal, démangeaisons, larmoiement			✓
Hyperkaliémie (taux élevé de potassium dans le sang) : faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe, palpitations ou battements cardiaques irréguliers, nausées, vomissements, essoufflement, douleur importante dans la poitrine			✓
Douleur dans une jambe ne disparaissant pas, maux de tête importantes soudaines et inhabituelles, essoufflement important soudain, douleur thoracique; ces symptômes peuvent indiquer la formation d'un caillot de sang dans vos vaisseaux sanguins			✓
Changement soudain dans votre vision ou cécité; ces symptômes peuvent indiquer la formation d'un caillot de sang dans vos vaisseaux sanguins			✓
Faiblesse ou engourdissement dans un bras ou une jambe et difficulté à parler; ces symptômes peuvent indiquer la formation d'un caillot de sang dans vos vaisseaux sanguins			✓

Problèmes de foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la région supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle		✓	
Troubles du système reproducteur, y compris des kystes ovariens : douleur ou spasmes au bassin, relations sexuelles douloureuses, ballonnements ou enflures abdominaux, douleurs pendant les selles; les kystes disparaissent habituellement d'eux-mêmes en quelques mois et peuvent ne pas montrer de symptômes; les kystes graves sont peu fréquents		✓	
Infection des voies urinaires (infection du système urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure en urinant, besoin d'uriner fréquent, sang dans l'urine, douleur au bassin, urine qui sent fort, urine trouble		✓	
Fibromes utérins (tumeurs non cancéreuses dans la paroi de l'utérus) : douleur abdominale, constipation, besoin d'uriner plus fréquemment et saignements vaginaux		✓	
Infections vaginales (inflammation du vagin ou de la région environnante) : démangeaisons, sensation de brûlure ou perte vaginale inhabituelle ou accrue		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver le médicament à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans son emballage original.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de SLYND :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patientes. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.duchesnay.com/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 888 666-0611.

Le présent dépliant a été rédigé par Duchesnay Inc.

Dernière révision: 12 avril 2023