ANSM - Mis à jour le : 01/06/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SLINDA 4 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimés pelliculés actifs blancs :

Chaque comprimé contient 4 mg de drospirénone.

Comprimés pelliculés placebo verts :

Le comprimé ne contient pas de substances actives.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé actif blanc contient 17,5 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé placebo vert contient 52,7 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Comment prendre SLINDA 4 mg, comprimé pelliculé
Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 28 jours consécutifs, un comprimé blanc actif par jour au cours des 24 premiers jours et un comprimé inactif vert par jour au cours des 4 jours suivants. Les comprimés doivent être pris tous les jours à peu près à la même heure, de sorte que l'intervalle entre deux comprimés soit toujours de 24 heures. Les comprimés doivent être

pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Les autocollants marqués des 7 jours de la semaine sont fournis. La femme doit choisir l'autocollant qui commence le jour où elle commence à prendre les comprimés et le coller sur la plaquette.

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

Mode d'administration

Comment débuter SLINDA 4 mg, comprimé pelliculé

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

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

- Après un avortement du premier trimestre :

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

- Après un accouchement ou un avortement du deuxième trimestre :

Il est recommandé de commencer la contraception avec SLINDA entre 21 et 28 jours après l'accouchement ou l'avortement du deuxième trimestre. Si la contraception avec SLINDA est initiée plus tard, mais avant le retour des règles, il faut exclure une grossesse et utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine.

Pour les femmes qui allaitent, voir la rubrique 4.6.

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

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

La femme peut également commencer SLINDA au plus tard le jour suivant la période habituelle sans comprimé (ou le jour suivant le retrait de l'anneau intravaginal ou du dispositif transdermique) ou le jour suivant le dernier comprimé de placebo du contraceptif oral combiné précédent. Mais il est recommandé d'utiliser simultanément une barrière mécanique au cours des 7 premiers jours de prise des comprimés.

- Relais de méthodes progestatives (pilule progestative seule (POP), injection, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif :

La femme peut remplacer la pilule progestative seule n'importe quel jour de prise et doit commencer SLINDA le lendemain, dans les 24 heures qui suivent l'arrêt de la précédente pilule. La femme peut remplacer un implant ou un système intra-utérin le jour de son retrait. La femme peut remplacer un contraceptif injectable et doit commencer SLINDA le jour qui était prévu pour l'injection suivante. Dans tous ces cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire.

Conduite en cas d'oubli de comprimés

Les comprimés doivent être pris toutes les 24 heures. Si l'utilisatrice a moins de 24h de retard dans la prise d'un seul comprimé, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit prendre le comprimé oublié dès qu'elle s'en rend compte et doit prendre les prochains comprimés à l'heure habituelle,.

Si l'utilisatrice a plus de 24 heures de retard dans la prise d'un comprimé blanc actif, la protection contraceptive peut être réduite et l'utilisation d'une méthode barrière telle qu'un préservatif doit être envisagée pendant les 7 jours suivants. Le comprimé oublié doit être pris dès que l'on s'en souvient, même si cela signifie prendre deux comprimés en même temps. Elle continue ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle.

Si des comprimés ont été oubliés au cours de la première semaine après initiation de SLINDA et que des rapports sexuels ont eu lieu au cours de la semaine précédant l'oubli de comprimés, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

Si des comprimés ont été oubliés au cours de la troisième semaine de prise des comprimés, le risque de diminution de la fiabilité est réel du fait de la proximité de l'intervalle de 4 jours sans comprimé. Cependant, en ajustant le schéma de prise des comprimés, une diminution de la protection contraceptive peut encore être évitée. La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela veut dire qu'elle doit prendre 2 comprimés en même temps. Elle continuera ensuite à prendre les comprimés actifs à l'heure habituelle. Il est conseillé à l'utilisatrice de ne pas prendre les comprimés placebo et de passer directement à la plaquette suivante en prenant les comprimés actifs.

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

Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux

En cas de troubles gastro-intestinaux graves (vomissements ou diarrhée, par exemple), l'absorption peut ne pas être complète et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises.

Si des vomissements ou une diarrhée surviennent dans les 3-4 heures après la prise du comprimé, un nouveau comprimé (de remplacement) doit être pris le plus tôt possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 24 heures suivant l'heure habituelle de la prise du comprimé. Si plus de 24 heures se sont écoulées, les conseils concernant l'oubli de comprimés, décrits à la rubrique 4.2 « Conduite en cas d'oubli de comprimés », sont applicables.

Si la femme ne souhaite pas changer l'heure habituelle de sa prise de comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) dans une autre plaquette.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de SLINDA ont été établies chez les femmes en âge de procréer. La même tolérance et la même efficacité sont attendues chez les adolescentes post-pubères de moins de 18 ans et les utilisatrices de 18 ans et plus. L'utilisation de ce produit avant l'âge de la puberté (avant la ménarche) n'est pas indiquée.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Les contraceptifs progestatifs seuls tels que SLINDA ne doivent pas être utilisés en présence d'une des conditions décrites ci-après. Si la patiente présente pour la première fois l'une de ces

situations au cours de l’utilisation de SLINDA, le médicament doit être arrêté immédiatement.

- Maladie thromboembolique veineuse en cours.
- Présence ou antécédents d’affection hépatique sévère tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë.
- Présence ou suspicion d’affections malignes sensibles aux stéroïdes sexuels.
- Hémorragie vaginale inexpliquée.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si la patiente présente l’un des troubles ou l’un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par SLINDA doit être mise en balance avec les risques possibles pour chaque femme et être discutés avec elle avant qu’elle ne décide de commencer SLINDA.

En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de première apparition de l'une de ces affections, la femme doit contacter son médecin. Le médecin doit alors décider si l’utilisation de SLINDA doit être interrompue.

Hyperkaliémie

La drospirénone est un antagoniste de l’aldostérone et possède des propriétés épargneuses du potassium. Dans la plupart des cas, aucune augmentation du taux de potassium n'est à prévoir. Cependant, il est recommandé de vérifier les taux de potassium sérique pendant le premier cycle de traitement chez les femmes présentant une insuffisance rénale pour lesquelles la kaliémie est située dans la limite supérieure à la normale avant traitement, et en cas de prise associée de médicaments épargneurs de potassium (voir rubrique 4.5).

Troubles circulatoires

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

Bien que cela ne soit pas statistiquement significatif, certaines études indiquent qu'il pourrait y avoir un risque légèrement accru de thrombo-embolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) associée à l'utilisation de préparations progestatives seules. Les facteurs de risque généralement reconnus de thrombo-embolie veineuse (TEV) incluent des antécédents personnels ou familiaux (TEV dans la fratrie ou chez un parent relativement jeune), l'âge, l'obésité, une immobilisation prolongée, une intervention chirurgicale grave ou un traumatisme majeur.

Le traitement doit être interrompu immédiatement en présence de symptômes d’un événement thrombotique veineux ou artériel (ou en cas de suspicion), et l’arrêt du traitement par SLINDA doit être envisagé en cas d’immobilisation prolongée pour cause d’intervention chirurgicale ou de maladie.

Métabolisme osseux

Le traitement par SLINDA entraîne une diminution des concentrations sériques d'œstradiol, à un niveau correspondant à celui de la phase folliculaire précoce. À l'heure actuelle, on ignore si la diminution des taux sériques d'œstradiol pourrait avoir un effet cliniquement significatif sur la densité minérale osseuse. La diminution de la densité minérale osseuse est particulièrement préoccupante à l'adolescence et au début de l'âge adulte, période critique de la formation osseuse. On ignore si la diminution de la densité minérale osseuse dans cette population réduira le pic de masse osseuse et augmentera le risque ultérieur de fracture.

Cancer du sein

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

Le risque qu'un cancer du sein soit diagnostiqué chez les utilisatrices de préparations progestatives seules est peut-être d'une ampleur similaire à celle associée aux COC. Cependant, pour les contraceptifs progestatifs seuls, les preuves sont basées sur des populations d'utilisatrices beaucoup plus réduites et sont donc moins concluantes que celles des COC.

Autres tumeurs

Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et dans de plus rares cas encore, des tumeurs hépatiques malignes ont été rapportées chez des utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. Une tumeur hépatique doit être évoquée dans le diagnostic différentiel en cas de survenue de douleur abdominale haute sévère, d'hypertrophie hépatique ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Grossesse extra-utérine

La protection des pilules progestatives seules traditionnelles vis-à-vis des grossesses extra-utérines n'est pas aussi bonne qu'avec les COC, en raison de la survenue fréquente d'ovulations au cours de l'utilisation des pilules uniquement progestatives. Bien que SLINDA inhibe l'ovulation de façon constante, une grossesse extra-utérine doit être envisagée dans le diagnostic différentiel si la femme présente une aménorrhée ou des douleurs abdominales.

Fonction hépatique

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

Diabète

Bien que les progestatifs puissent avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, il n'y a pas de preuve de la nécessité de modifier le schéma thérapeutique chez les diabétiques utilisant des pilules progestatives seules (POP) comme SLINDA. Cependant, les patientes diabétiques doivent être surveillées attentivement pendant les premiers

mois d'utilisation, lors de l’instauration du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients diabétiques présentant une atteinte vasculaire.

Autres pathologies

En cas de survenue d’une hypertension constante pendant l'utilisation de SLINDA ou si une augmentation significative de la tension artérielle ne répond pas correctement au traitement antihypertenseur, il convient d'envisager l'arrêt de SLINDA.

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

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

Les affections suivantes ont été signalées pendant la grossesse et chez des femmes sous stéroïdes sexuels, mais aucune association avec l'utilisation de progestatifs n'a été établie : ictère et/ou prurit liée à une cholestase, formation de calculs biliaires, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, perte auditive par otosclérose, angioedème (héréditaire).

Chaque comprimé blanc actif contient 17,50 mg de lactose et chaque comprimé placebo vert contient 52,7 mg de lactose (sous forme monohydratée). Les patientes présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance totale au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Consultation/examen médical

Avant l’instauration ou la reprise d’un traitement par SLINDA, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d’une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l’esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). La femme doit également être invitée à lire attentivement la notice d'utilisation et à suivre les conseils donnés. La fréquence et la nature des examens doivent être basées sur les recommandations en vigueur et adaptées à chaque femme.

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

Changements dans le profil de saignement vaginal

Une modification du profil de saignement vaginal peut survenir lors de l’utilisation de contraceptifs hormonaux qui inhibent l’ovulation, y compris SLINDA (voir rubrique 5.1).

Si les saignements sont très fréquents et irréguliers, une autre méthode contraceptive doit être envisagée. Si les symptômes persistent, une cause organique doit être exclue. La gestion d’une aménorrhée au cours du traitement dépendra de la prise ou non des comprimés conformément aux instructions et peut inclure un test de grossesse.

Le traitement doit être arrêté si une grossesse survient.

Efficacité réduite

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

Examens biologiques

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut modifier les résultats de certains examens biologiques tels que : les tests fonctionnels hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, le taux plasmatique de protéines (porteuses) comme la

corticosteroid?binding globulin (CBG) et les lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme glucidique, les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse.

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

Effet d'autres médicaments sur SLINDA

Des interactions peuvent survenir entre SLINDA et d'autres médicaments inducteurs des enzymes microsomales. Cela peut induire une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et conduire à des métrorragies et/ou un échec de la contraception.

Prise en charge

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

Traitement à court terme

Les femmes sous traitement avec des médicaments inducteurs enzymatiques doivent utiliser temporairement une méthode barrière ou une autre méthode de contraception en plus de la pilule progestative seule (POP). La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la période d'administration concomitante du médicament et pendant 28 jours après son arrêt.

Si l'administration du médicament concomitant se poursuit après avoir fini les comprimés actifs de la plaquette de POP, les comprimés placebo doivent être jetés et la plaquette suivante de POP doit être immédiatement commencée.

Traitement à long terme

Chez les femmes sous traitement à long terme avec des inducteurs enzymatiques, une autre méthode de contraception fiable, non hormonale, est recommandée.

Les interactions suivantes ont été décrites dans la littérature (essentiellement avec des contraceptifs combinés mais aussi occasionnellement avec des pilules progestatives seules).

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

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine, les médicaments anti-VIH (ritonavir, névirapine, efavirenz), et possiblement aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

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

Lorsqu'elles sont co-administrées avec des hormones sexuelles, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH (par exemple ritonavir, nelfinavir) et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (par exemple névirapine, efavirenz) et/ou des associations avec des médicaments inhibiteurs du virus de l'hépatite C (VHC) (par exemple bocéprévir, télaprévir), peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des progestatifs. L'effet net de ces modifications peuvent avoir une signification clinique dans certains cas.

Par conséquent, les informations de prescription des médicaments concomitants pour le traitement du VIH et du VHC doivent être consultées afin d'identifier des interactions potentielles et les recommandations associées. En cas de doute, une méthode barrière additionnelle de contraception doit être utilisée par les femmes qui prennent un médicament inhibiteur de la protéase ou inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

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

La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques n'est pas connue.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du cytochrome CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (par exemple, le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le

voriconazole), le vérapamil, les macrolides (par exemple, la clarithromycine, l'érythromycine), le diltiazem et le jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques du progestatif. Dans une étude à doses multiples évaluant l'administration concomitante (10 jours) du kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, avec deux préparations hormonales contenant de la drospirénone (drospirénone 3 mg + œstradiol 1,5 mg et drospirénone 3 mg + éthinylestradiol 0,02 mg), l'ASC (0-24h) de la drospirénone a été multipliée respectivement par 2,3 et 2,7.

Effet de SLINDA sur d'autres médicaments

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

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

Interactions pharmacodynamiques

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

SLINDA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Si une grossesse survient pendant le traitement par SLINDA, le traitement doit être arrêté immédiatement.

Des études épidémiologiques n'ont révélé aucun risque accru de malformations congénitales chez les enfants nés de femmes ayant pris de la drospirénone avant la grossesse, ni un effet tératogène lorsque la drospirénone a été prise par inadvertance pendant la grossesse.

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

Allaitement

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

Fertilité

SLINDA est indiqué pour la prévention de la grossesse.

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Des modifications du profil de saignement sont un effet indésirable fréquemment signalé dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables les plus couramment rapportés dans les essais cliniques à long terme portant sur plus de 9 cycles de traitement par la drospirénone (2 700 femmes) étaient l'acné (3,8%), une métrorragie (2,9%), des maux de tête (2,7%) et des douleurs mammaires (2,2%).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques à court et à long terme effectués avec SLINDA sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

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

Classification système-organe (MedDRA version 17.1)	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Infection vaginale	
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées		Léiomyome utérin	
Troubles sanguins et du système lymphatique		Anémie	
Troubles du système immunitaire		Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Trouble de l'appétit Hyperkaliémie	
Troubles psychiatriques	Trouble de la libido Changements d'humeur	Anxiété Dépression Humeur dépressive	
Troubles du système nerveux	Céphalées	Vertiges	
Troubles oculaires			Intolérance aux lentilles de contact
Troubles vasculaires		Bouffées de chaleur Hypertension	

Classification système-organe (MedDRA version 17.1)	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Troubles gastrointestinaux	Nausées Douleur abdominale	Vomissements Diarrhée Constipation	
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie Hyperhidrose Eruption cutanée Séborrhée Prurit Dermatite	
Troubles rénaux et urinaires			Polyurie
Troubles de l'appareil reproducteur et du sein	Inconfort mammaire Métrorragie Hémorragie vaginale Dysménorrhée Règles irrégulières	Aménorrhée Troubles menstruels Douleur pelvienne Kyste de l'ovaire Sécheresse vulvovaginale Leucorrhées	Kyste mammaire Dysplasie cervicale Galactorrhée Prurit vulvovaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue Œdème périphérique	
Investigations	Prise de poids	Augmentation des transaminases Augmentation de la bilirubine sanguine Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine Augmentation de la gamma-glutamyltransférase Augmentation des triglycérides sanguins	Perte de poids

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d’action

SLINDA est une pilule progestative seule contenant le progestatif drospirénone, dérivé de la spironolactone.

À la posologie thérapeutique, la drospirénone possède également des propriétés antiandrogéniques et des propriétés antiminéralocorticoïdes modérées. Elle n'a aucune activité œstrogénique, glucocorticoïde et antiglucocorticoïde. Ce qui donne à la drospirénone un profil pharmacologique proche de celui de l’hormone naturelle, la progestérone.

Des études cliniques ont montré que, pour les contraceptifs hormonaux combinés contenant 3 mg de drospirénone et 0,02 mg d’éthinylestradiol, les propriétés légèrement antiminéralocorticoïdes entraînent un léger effet antiminéralocorticoïde.

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité clinique

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

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

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

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

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

Dans le cadre d'une étude clinique multicentrique à un seul bras de phase III menée dans 39 sites aux États-Unis, la population analysée était constituée de 953 femmes âgées de 35 ans ou moins avec 5 547 cycles évaluables. Au cours de ces cycles, 17 (1,8%) cas de grossesse ont été rapportés, conduisant à un indice de Pearl (IC de 95%) de 4,0 (2,3 ; 6,4).

Profil de saignement

Le profil des saignements sous SLINDA a été évalué au cours d'une étude comparative menée sur 9 mois, en double aveugle, versus 0,075 mg de désogestrel en prise continue.

La survenue d'une hémorragie de privation (définie comme un saignement débutant au cours des 4 jours sans hormone de SLINDA et durant jusqu'à 8 jours consécutifs) était plus élevée – survenant dans moins de 40 % des cas – au cours des premiers cycles et diminuait au cours du temps. Après 9 mois d'utilisation, une hémorragie de privation était enregistrée chez moins de 20 % des utilisatrices.

Le nombre moyen de jours de saignements ou de spotting dans le groupe SLINDA durant les cycles 2 à 4 était 13,1 ± 13,0 vs 16,9 ± 16,9 dans le groupe désogestrel. Le nombre moyen de jours de saignement ou de spotting durant les cycles 7 à 9 était de 9,7 ± 10,4 vs 10,8 ± 13,3 respectivement.

Dans la même étude, du cycle 2 au cycle 9, la proportion de sujets ne présentant aucun saignement ni spotting (aménorrhée) était de 20,1% pour SLINDA et 13,5 % pour désogestrel. La proportion de sujets présentant une aménorrhée a augmenté dans les cycles 7 à 9 jusqu'à 26,7 % pour SLINDA et 32,1 % dans le groupe désogestrel.

Le nombre de sujets présentant un saignement prolongé (> 10 jours consécutifs) avec SLINDA vs désogestrel était de 18,1 % et 26,1 % respectivement durant les cycles 2 à 4 et 9,1 % et 16,7 % respectivement durant les cycles 7 à 9.

Le taux de sujets sortis de l'étude en raison d'événements indésirables liés aux saignements était de 3,3% dans le groupe SLINDA et de 6,6% dans le groupe désogestrel.

Population pédiatrique

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Distribution

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

Biotransformation

La drospirénone est largement métabolisée après administration orale. Les deux principaux métabolites plasmatiques non pharmacologiquement actifs sont la forme acide de la drospirénone, générée par l'ouverture du cycle lactone, et le 4,5-dihydro-drospirénone-3-sulfate, tous deux formés sans implication du cytochrome P450. La drospirénone fait aussi l'objet d'un métabolisme oxydatif catalysé par le CYP3A4.

In vitro, la drospirénone est capable d'inhiber faiblement à modérément les enzymes cytochrome P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4.

Élimination

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

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

Linéarité/non-linéarité

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

Conditions à l'état d'équilibre

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

Populations particulières

Effet de l'insuffisance rénale

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

Effet de l'insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet d'une pathologie hépatique sur la pharmacocinétique de SLINDA. Cependant, les hormones stéroïdiennes peuvent être moins bien métabolisées chez les femmes présentant une altération de la fonction hépatique.

Dans une étude à dose unique chez des femmes prenant un COC contenant de la drospirénone, la clairance orale (CL/F) a diminué d'environ 50% chez les volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport à celles dont la fonction hépatique est normale. La diminution observée de la clairance de la drospirénone chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée ne s'est traduite par aucune différence apparente sur les concentrations sériques de potassium. Même en cas de diabète et d'un traitement concomitant par la spironolactone (deux facteurs pouvant prédisposer un patient à une hyperkaliémie), aucune augmentation des concentrations sériques de potassium supérieures à la limite haute des normes de référence n'a été observée. On peut en conclure que la drospirénone est bien tolérée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh B).

Groupes ethniques

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Des études sur le risque environnemental ont montré que la drospirénone peut présenter un risque pour l'environnement aquatique car les effets sur la reproduction chez le poisson étaient observés à 0,087 µg/L (CMEO = concentration minimale avec effet observé). (Voir rubrique 6.6)

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimés pelliculés actifs blancs :

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline, lactose, silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470b).

Pelliculage :

Alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc (E553b).

Comprimés pelliculés placebo verts :

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone, silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470b).

Pelliculage :

Hypromellose (E464), triacétine, polysorbate 80 (E433), dioxyde de titane (E171), laque aluminique d'indigotine (E132), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Boîtes de 1, 3, 6 ou 13 plaquette(s) calendaire(s) de 28 comprimés pelliculés, avec un étui en carton pour la plaquette.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

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

EXELTIS SANTÉ SAS

114 RUE GALLIENI

92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 301 927 4 0 : 24 comprimés blancs actifs et 4 comprimés verts placebo sous plaquettes calendaires (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 301 927 5 7 : 24 comprimés blancs actifs et 4 comprimés verts placebo sous plaquettes calendaires (PVC/PVDC/Aluminium).Boîte de 3.

- 34009 302 930 8 9 : 24 comprimés blancs actifs et 4 comprimés verts placebo sous plaquettes calendaires (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

- 34009 302 930 9 6 : 24 comprimés blancs actifs et 4 comprimés verts placebo sous plaquettes calendaires (PVC/PE/PVDC/Aluminium). Boîte de 3.

- 34009 550 698 2 9 : 24 comprimés blancs actifs et 4 comprimés verts placebo sous plaquettes calendaires (PVC/PVDC/Aluminium). Boîte de 6.

- 34009 550 698 3 6 : 24 comprimés blancs actifs et 4 comprimés verts placebo sous plaquettes calendaires (PVC/PVDC/Aluminium). Boîte de 13.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.