

Bulletin d'information pharmacothérapeutique

Publication trimestrielle / Janvier-Mars 2023

Comité de rédaction

Éditeurs :

Nicolas Dugré
Pharm. D., M. Sc., BCACP
Sébastien Dupuis
Pharm. D., M. Sc.

Éditrice / traduction anglaise :

Xue Feng
Pharm. D., M. Sc., BCOP

Auteurs et réviseurs :

Pharmaciens du Réseau
Québécois des Pharmaciens
(RQP) GMF et du CIUSSS NIM

Membres :

Yip Lann Chau
B. Pharm., M. Sc.
Camille Gauthier
Pharm. D., M. Sc.
Anne-Marie Lévesque
Pharm. D., M. Sc., BCCCP
Josée Mainville
B. Pharm.
Valérie Phaneuf
B. Pharm.
Cynthia Vachon
B. Pharm., M. Sc.

Secrétariat :

Céline Bourget

Drospirénone (Slynd®) / Drosiprenone (Slynd®) 2-4
Chronopharmacologie en hypertension / Chronopharmacology in hypertension...4-6

Avertissement

L'information présentée dans le Bulletin d'information pharmacothérapeutique publié sur le site Web du Centre d'information pharmaceutique (CIP) ne reflète pas la position officielle du CIP ou du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal (installation Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal).

De plus, en raison de la constante évolution des connaissances en matière de santé, le CIP et le CIUSSS NIM ne sont pas responsables de toute information déshéante, omission ou interprétation erronée des informations.

Les renseignements contenus dans le bulletin ne doivent pas être interprétés comme un substitut aux conseils d'un médecin ou d'un professionnel de la santé qualifié, et sont exclusivement transmis à titre informatif et éducatif.

Disclaimer

The information presented in the Drug Therapy Information Bulletin published on the Centre d'information pharmaceutique (CIP) Website does not reflect the official position of the CIP or the CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal facility).

Furthermore, due to the constant evolution of health knowledge, the CIP and CIUSSS NIM are not responsible for any outdated information, omissions or misinterpretations of information.

The information contained in the newsletter should not be construed as a substitute for the advice of a physician or qualified health care professional and is provided for informational and educational purposes only.

Bon COP, bad COP : le Slynd[®], nouveau Contraceptif Oral Progestatif

Raphael Dufour, Pharm. D.

Le Slynd[®] est le premier contraceptif oral progestatif commercialisé au Canada depuis la noréthindrone (Micronor[®]) et contient 4 mg de drospirénone.¹ La posologie cyclique est de 24 jours de comprimés actifs suivis de 4 jours de comprimés inactifs. Le produit coûte ~14 \$ par mois et n'est d'ailleurs pas couvert par les assureurs publics des différentes provinces canadiennes.

L'efficacité et l'innocuité de la drospirénone en contraception ont été évaluées dans différentes études :

- Deux études non contrôlées multicentriques évaluant l'efficacité contraceptive de 4mg de drospirénone 24 jours sur 28 durant 1 an. Une étude chez 713 femmes en Europe² (18 à 46 ans, IMC moyen : 23,0 kg/m²) et l'autre chez 1004 femmes aux États-Unis³ (18 à 51 ans, IMC ≥ 30kg/m² chez 35% des patientes) :
 - Indice de Pearl (IP) (nombre de grossesses par 100 femmes-années) de 0,51 (IC à 95% : 0,11-1,49) et de 4,0 (IC à 95% : 2,3-6,4), respectivement.
 - Limite de l'étude américaine : 65% de retraits prématurés dont 27% de pertes au suivi.
- Une étude randomisée comparant la drospirénone 4mg au désogestrel 75 mcg (progestatif approuvé en Europe) chez 1190 femmes (858 sous drospirénone) durant 9 cycles⁴ : IP de 0,97 (IC à 95% : 0,32-2,27).
- Une étude non contrôlée évaluant l'innocuité de la drospirénone chez 102 adolescentes de 12 à 17 ans durant 13 cycles⁵ : aucune grossesse.
- Une étude a évalué l'inhibition de l'ovulation par la prise de 4mg de drospirénone malgré des oublis de 24 heures durant un cycle chez 127 femmes⁶ :
 - Les participantes ont omis la drospirénone aux jours 3, 6, 11 et 22 puis ont pris deux comprimés aux jours 4, 7, 12 et 23 : une seule ovulation confirmée (0,8%).

Les effets indésirables fréquemment associés au Slynd[®] étaient : acné (4%), métrorragie (3%), céphalée (3%), douleur mammaire (2%) et dysménorrhée (2%).¹ Aucun événement thromboembolique n'a été rapporté.¹

Notre avis

L'efficacité contraceptive de la drospirénone seule est difficile à évaluer définitivement, surtout en raison de l'IP de 4,0 documentée dans l'une des études pivots. La noréthindrone a un IP ~1,2, alors que d'autres méthodes semblent plus efficaces comme les contraceptifs hormonaux combinés (IP~0,3) et les stérilets de lévonorgestrel (IP~0,1).^{7, 8}

En termes d'innocuité, malgré l'absence de données comparatives directes, la drospirénone présente un possible avantage sur la noréthindrone sur le risque de métrorragies (3%¹ versus 34%⁸), qui semble s'expliquer surtout parce qu'environ un tiers des femmes ont des saignements de retrait durant la période d'arrêt de la drospirénone.^{2, 3} Les données disponibles concernant le risque thromboembolique sont rassurantes mais

insuffisantes pour exclure tout risque. Autrement, la fenêtre d'oubli de la drospirénone permet plus de flexibilité que la noréthindrone, bien que les données soient limitées.

Bref, la drospirénone seule semble être une alternative à considérer lorsqu'un progestatif oral est souhaité, mais que l'observance ou la tolérance à la noréthindrone est un enjeu.

Références

1. Duchesnay Inc. Monographie du produit : Slynd®. Montréal. 2021.
2. Archer D, Ahrendt H, Drouin D. Contraception 2015; 92 : 439-444.
3. Kimble T, Burke AE, Barnhart KT, et coll. Contracept X. 2020; 2:100020.
4. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Arch Gynecol Obstet. 2019 Dec; 300(6):1805-1812.
5. Apter D, Colli E, Gemzell-Danielsson K et coll. Contraception. 2020 Jun;101(6):412-419.
6. Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D et coll. Contraception. 2016 Apr; 93(4):303-309.
7. Woodhams E, Gilliam M. Ann Intern Med.2019; 170:18-32.
8. Janssen Inc. Monographie du produit : Micronor®. Montréal. 2018.

Slynd®: Is norethindrone in danger?

Raphael Dufour, Pharm. D.

Slynd® is the first progestin-only oral contraceptive marketed in Canada since norethindrone (Micronor®), containing 4 mg of drospirenone.¹ The dosing regimen follows a cyclic pattern, with 24 days of active tablets followed by 4 days of inactive tablets. The product costs ~\$14 per month and is not currently covered by public insurance in Canadian provinces.

The efficacy and safety of drospirenone as a contraceptive was evaluated in different studies:

- Two non-controlled multicenter studies evaluated the contraceptive efficacy of drospirenone 4 mg using a 24/4-day regimen for 1 year. One study included 713 women in Europe² (aged 18 to 46 years, mean BMI: 23.0 kg/m²), and the other 1004 women in the United States³ (aged 18 to 51 years, BMI ≥ 30kg/m² in 35% of patients):
 - Pearl Index (PI) (number of pregnancies per 100 women-years) of 0.51 (95% CI: 0.11-1.49) and 4.0 (95% CI: 2.3-6.4), respectively.
 - Limitation of the US study: 65% early discontinuation, including 27% lost to follow-up.
- A randomized study compared 4 mg of drospirenone to 75 mcg of desogestrel (a progestin approved in Europe) in 1190 women (858 on drospirenone) for 9 cycles⁴: PI of 0.97 (95% CI: 0.32-2.27).
- A non-controlled study evaluated the safety of drospirenone in 102 adolescents aged 12 to 17 years for 13 cycles⁵: no pregnancies.
- A study evaluated the maintenance of ovulation inhibition in 127 women with drospirenone 4 mg after scheduled 24-h delays in pill intake in one cycle⁶:
 - Participants omitted drospirenone on days 3, 6, 11, and 22, then took two tablets on days 4, 7, 12, and 23: only one confirmed ovulation (0.8%).

The adverse effects frequently associated with Slynd® include acne (4%), metrorrhagia (3%), headache (3%), breast pain (2%), and dysmenorrhea (2%).¹ No thromboembolic events were reported.¹

Our opinion

Assessing the contraceptive efficacy of drospirenone alone is challenging, especially given the documented PI of 4.0 in one of the pivotal studies. Comparatively, norethindrone exhibits a PI of 1.2. Other methods, such as combined hormonal contraceptives (PI 0.3) and levonorgestrel intrauterine devices (PI ~0.1), appear to be more effective.^{7,8}

In terms of safety, although direct comparative data is lacking, drospirenone has a possible advantage over norethindrone on the risk of metrorrhagia (3%¹ versus 34%⁸), potentially due to a third of women experiencing withdrawal bleeding during drospirenone cessation period.^{2,3} The available data regarding thromboembolic risk is reassuring but insufficient to exclude any possible risk. Additionally, the missed dose window with drospirenone is more flexible than that of norethindrone, although data on this is limited.

In summary, drospirenone alone could be an alternative to consider when an oral progestin is desired, particularly when there are issues with compliance or tolerance to norethindrone.

References

1. Duchesnay Inc. Product monograph: Slynd[®]. Montreal. 2021.
2. Archer D, Ahrendt H, Drouin D. Contraception 2015; 92 : 439-444.
3. Kimble T, Burke AE, Barnhart KT et al. Contracept X. 2020; 2:100020.
4. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Arch Gynecol Obstet. 2019 Dec;300(6):1805-1812.
5. Apter D, Colli E, Gemzell-Danielsson K et al. Contraception. 2020 Jun;101(6):412-419.
6. Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D et al. Contraception. 2016 Apr;93(4):303-309.
7. Woodhams E, Gilliam M. Ann Intern Med.2019;170:18-32.
8. Janssen Inc. Product monograph : Micronor[®]. Montreal. 2018.

TIME-OUT pour la chronopharmacologie en hypertension !

Fatima-Zohra Kettani et Karine Nguyen, pharmaciennes

Des études récentes ont fait beaucoup de bruit en suggérant que la prise au coucher des antihypertenseurs était plus efficace qu'une prise au réveil en termes de protection cardiovasculaire (CV).¹⁻³

Les études MAPEC et HYGIA ont été vivement critiquées par les pairs qui ont mis en doute la validité des résultats, en raison d'incohérences dans le protocole, d'erreurs potentielles de randomisation et l'in vraisemblance de leur taille d'effet.⁴⁻⁹ Les résultats de l'étude TIME, parus en octobre 2022, apportent un nouvel éclairage sur le sujet.¹⁰

Cet essai clinique prospectif de supériorité a randomisé des gens hypertendus au Royaume-Uni à prendre leur traitement antihypertenseur le matin (groupe AM, entre 6h et 10h) ou le soir (groupe PM, entre 20h et minuit).¹⁰ Au total, 21 104 individus ont été randomisés (âge moyen 65 ans, 58% hommes, 13% avec antécédents CV, TA moyenne 135/79 mmHg, moyenne de 1,5 antihypertenseur) et ont été suivis pour une période médiane de 5,2 ans.

- Issue primaire composée de mortalité vasculaire, hospitalisation pour infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral : groupe AM 3,7% vs groupe PM 3,4% (HR 0,95; IC95% 0,83-1,10).

- Aucune différence sur la mortalité toute cause (4% dans les deux groupes), sur les issues individuelles de l'issue primaire ou dans les analyses sous-groupes (ex. : antécédent cardiovasculaire, diabétiques).

La TA moyenne prise le matin était plus basse dans le groupe PM que le groupe AM (différence de TAS 1,8 mmHg et de TAD 0,4 mmHg ; $p < 0,0001$). Inversement, la TA moyenne prise en soirée était plus basse dans le groupe AM que le groupe PM (différence de TAS 1,1 mmHg et de TAD 0,9 mmHg ; $p < 0,0001$). Peu de différences ont été observées entre les groupes en ce qui a trait à la tolérance, mais les participants dans le groupe PM ont rapporté davantage de visites excessives à la toilette (NNH=28) tandis que les participants du groupe AM ont rapporté davantage de plaintes digestives (NNH=36), de diarrhée (NNH=36) et de douleur musculaire (NNH=23). Il faut toutefois noter qu'une non-adhérence a été rapportée plus fréquemment par les participants du groupe PM (39% vs 23%).

Notre avis

L'étude TIME est une étude de grande envergure qui démontre l'absence de bénéfices associés à la prise d'antihypertenseurs en soirée et qui remet fortement en doute les résultats obtenus dans les études MAPEC et HYGIA. Elle n'a pas mis en évidence d'effet délétère d'une prise des médicaments le soir. Il y a toutefois quelques faiblesses méthodologiques à considérer, notamment l'absence d'aveugle, le faible nombre d'événements CV, et le taux d'adhésion plus faible dans le groupe PM.

Bref, en pratique, il nous semble judicieux d'inviter les patients à prendre leurs médicaments antihypertenseurs au moment de la journée qui leur convient, de sorte à favoriser une meilleure observance. Il est à noter que deux études canadiennes, Bed-Med et Bed-Med Frail (NCT02990663, NCT04054648), sont toujours en cours et permettront peut-être de clore ce débat une fois pour toutes.

Références

1. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et coll. *Chronobiol Int.* 2010 27(8):1629-51.
2. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et coll. *Eur Heart J.* 2020; 41(48): 4565-76.
3. Hermida RD, Fernandez JR, Mojon A. *Chronobiol Int.* 2020; 37(5) : 751-8.
4. Chebli M, Cokay Y. *PHARMAstuce*, 2021; 3(3).
5. Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M, et coll. *Blood Press.* 2020; 29(3) : 135-6.
6. Lemmer B, Middeke M. *Chronobiol Int.* 2020; 37(5): 728-30.
7. European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2020; 41: 1600.
8. Brunström M, Kjeldsen SE, Kreutz R et coll. *Hypertension.* 2021; 78: 555-558.
9. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T et coll. *J Hypertens.* 2022; 40: 1847-1858.
10. Mackenzie IS, Rogers A., Poulter NR, et coll. *Lancet.* 2022; 400 (10361) :1417-1425.

TIME-OUT for chronopharmacology in hypertension!

Fatima-Zohra Kettani et Karine Nguyen, pharmacists

Recent studies have generated controversy by suggesting that administering antihypertensive medication at bedtime may confer superior cardiovascular (CV) protection compared to morning dosing.¹⁻³

The MAPEC and HYGIA studies faced heavy criticism from peers regarding their validity, with concerns raised on inconsistencies in the study protocol, potential randomization errors, and the plausibility of the observed effect sizes.⁴⁻⁹ The TIME study, published in October 2022, provides fresh insight into this topic.¹⁰

The TIME study is a prospective superiority clinical trial that randomized patients with treated hypertension in the United Kingdom to take their usual prescribed antihypertensive therapy either in the morning (AM group, between 6 am and 10 am) or at night (PM group, between 8 pm and midnight).¹⁰ A total of 21,104 individuals were randomized (mean age 65 years, 58% men, 13% with CV history, mean BP 135/79 mmHg, mean of 1.5 antihypertensive drugs) and were followed for a median period of 5.2 years.

- Composite primary endpoint of vascular death or hospitalization for non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke: AM group 3.7% vs PM group 3.4% (HR 0.95; 95% CI 0.83-1.10).
- No difference in all-cause mortality (4% in both groups), individual components of the primary endpoint, or subgroup analyses (e.g., cardiovascular history, diabetes).

The mean morning-assessed BP was lower in the PM group than in the AM group (SBP of 1.8 mmHg lower and DBP of 0.4 mmHg lower; $p < 0.0001$). Conversely, the mean evening-assessed BP was lower in the AM group than in the PM group (SBP of 1.1 mmHg lower and DBP of 0.9 mmHg lower; $p < 0.0001$). There were minimal differences in tolerance between the groups. However, participants in the PM group reported a higher incidence of excessive visits to the toilet (NNH=28), whereas those in the AM group reported more digestive complaints (NNH=36), diarrhea (NNH=36), and muscle pain (NNH=23). Non-adherence was more frequently reported by participants in the PM group (39% vs. 23%).

Our opinion

The TIME study, a large-scale investigation, challenges results obtained in the MAPEC and HYGIA studies and demonstrates the absence of benefits associated with taking antihypertensive medication at bedtime. It also found no evidence of any deleterious effect associated with nighttime medication administration. However, it is essential to note that this study has some methodological weaknesses, including the lack of blinding, a relatively low number of CV events, and a lower adherence rate in the PM group.

In clinical practice, we recommend encouraging patients to take their antihypertensive medication at a time of day that is convenient for them to improve adherence. Two ongoing Canadian studies, Bed-Med and Bed-Med Frail (NCT02990663, NCT04054648), may ultimately help to resolve this debate.

References

1. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. *Chronobiol Int.* 2010 27(8):1629-51.
2. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. *Eur Heart J.* 2020; 41(48) : 4565-76.
3. Hermida RD, Fernandez JR, Mojon A. *Chronobiol Int.* 2020; 37(5) : 751-8.
4. Chebli M, Cokay Y. *PHARMAstuce*, 2021; 3(3).
5. Kreutz R, Kjeldsen SE, Burnier M, et al. *Blood Press.* 2020; 29(3) : 135-6.
6. Lemmer B, Middeke M. *Chronobiol Int.* 2020; 37(5): 728-30.
7. European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2020; 41: 1600.
8. Brunström M, Kjeldsen SE, Kreutz R et al. *Hypertension.* 2021; 78: 555-558.
9. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T et al. *J Hypertens.* 2022; 40: 1847-1858.
10. Mackenzie IS, Rogers A., Poulter NR, et al. *Lancet* 2022 400 (10361) :1417-1425.