

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES SUR LE MÉDICAMENT

Pr CYESTRA[®]-35

Comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol

2 mg/0,035 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Traitement de l'acné

Laboratoires Paladin
100 Boul. Alexis Nihon, Suite 600
St-Laurent, Québec
H4M 2P2

Date de préparation:
17 janvier 2019
Version: 6.0

Control # 223341

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE.....	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
CONSERVATION ET STABILITÉ	26
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	26
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
TOXICOLOGIE	33
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES SUR LE MÉDICAMENT	41

Pr CYESTRA® -35

comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés renfermant 2,0 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylœstradiol	Lactose <i>Pour connaître la liste complète, voir Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CYESTRA-35 (acétate de cyprotérone et éthinylœstradiol) est indiqué pour :

- le traitement des femmes atteintes d'une acné grave qui s'accompagne de divers symptômes d'hyperandrogénie, notamment la séborrhée et un léger hirsutisme.

CYESTRA-35 ne doit être utilisé que si l'acné est réfractaire au traitement topique et aux antibiotiques par voie orale.

Remarque : Il ne faut pas prescrire CYESTRA-35 uniquement pour son action contraceptive. Cependant, pris conformément aux recommandations (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), CYESTRA-35 procure un effet contraceptif fiable aux patientes traitées en raison des affections cliniques susmentionnées. Si on doute de la fidélité d'une patiente à son traitement et qu'une contraception est nécessaire, il faut alors envisager de prescrire une méthode contraceptive additionnelle, non hormonale.

Gériatrie

CYESTRA-35 n'est pas indiqué après la ménopause.

Pédiatrie

CYESTRA-35 est indiqué seulement après la ménopause.

CONTRE-INDICATIONS

- Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques.
- Épisode actuel ou antécédents d'affections cérébrovasculaires.
- Antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie, ou maladie active.

- Affection hépatique évolutive.
- Antécédents de tumeurs hépatiques ou tumeurs hépatiques actives bénignes ou malignes.
- Antécédents d'ictère cholestatique.
- Prise concomitante de l'association ombitasvir-paritaprévir-ritonavir avec ou sans dasabuvir, contre le virus de l'hépatite C.
- Cancer du sein diagnostiqué ou présumé.
- Néoplasie œstrogéno-dépendante avérée ou présumée.
- Saignement vaginal anormal d'étiologie indéterminée.
- Toute lésion oculaire attribuable à une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel.
- Prise concomitante d'une autre association œstroprogestative ou d'une monothérapie œstrogénique ou progestative.
- Grossesse confirmée ou présumée.
- Diabète grave provoquant des changements vasculaires.
- Antécédents d'otospongiose (otosclérose) s'aggravant durant la grossesse.
- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, se reporter à la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Comme toutes les associations œstroprogestatives, CYESTRA-35 est contre-indiqué chez les femmes qui sont atteintes ou qui ont des antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques.

Les femmes qui prennent CYESTRA-35 semblent être davantage exposées au risque d'événements thromboemboliques veineux que celles qui utilisent des contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel. Le risque d'événements thromboemboliques veineux associé à l'acétate de cyprotérone avec éthinyloestradiol semble être similaire à celui associé aux contraceptifs oraux combinés contenant du désogestrel ou de la drospirénone. Les femmes qui utilisent CYESTRA-35 ne doivent pas prendre d'associations œstroprogestatives pendant le traitement.

CYESTRA-35 **ne doit pas** être prescrit uniquement pour la contraception.

Il ne faut pas prendre d'œstrogènes ou de progestatifs pendant le traitement par CYESTRA-35.

Le médecin traitant doit évaluer périodiquement s'il est nécessaire de poursuivre le traitement par CYESTRA-35. Une fois que les signes ont complètement disparu, l'administration de CYESTRA-35 doit être interrompue après 3 ou 4 cycles.

Le tabagisme accroît le risque d'effets secondaires graves de CYESTRA-35 sur le cœur et les vaisseaux sanguins. Le risque croît avec l'âge ainsi qu'avec la quantité de cigarettes fumées (15 ou plus par jour), et il est plus marqué chez les femmes de plus de 35 ans. Les femmes qui prennent ce médicament ne devraient pas fumer.

Généralités

Interrompre le traitement dès les premiers signes de l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, trouble cérébrovasculaire, ischémie myocardique, thrombose mésentérique et thrombose rétinienne.
- Facteurs prédisposant à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire (p. ex. immobilisation après un accident ou alitement prolongé) : Il faut recourir à d'autres traitements non hormonaux de l'acné jusqu'à ce que la patiente reprenne ses activités normales. Pour en savoir plus sur l'utilisation de CYESTRA-35 avant une intervention chirurgicale, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.
- Troubles visuels - partiels ou totaux.
- Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.
- Céphalée intense d'étiologie indéterminée ou aggravation des migraines.
- Survenue d'une jaunisse ou d'une hépatite.
- Démangeaisons sur tout le corps.
- Importante hausse de la tension artérielle.
- Survenue d'une grave dépression.
- Intense douleur dans la partie supérieure de l'abdomen ou hypertrophie du foie.
 - La possibilité d'une tumeur hépatique doit être envisagée dans le diagnostic différentiel en cas de douleur abdominale haute intense, d'hépatomégalie ou de signe d'hémorragie intra-abdominale chez une femme qui prend une association œstroprogestative.

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Les tumeurs malignes peuvent menacer le pronostic vital ou être mortelles.

Cancer du sein

Le vieillissement et des antécédents familiaux marqués sont les facteurs de risque les plus importants associés à l'apparition du cancer du sein. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les femmes qui pourraient être exposées à un risque accru de cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices à long terme d'associations œstroprogestatives (plus de huit ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce.

Il faut bien analyser la situation avant de prescrire de tels médicaments à des patientes atteintes d'une maladie fibrokystique du sein.

Il faut montrer aux femmes qui prennent des associations œstroprogestatives comment pratiquer l'auto-examen des seins et leur conseiller de prévenir leur médecin dès qu'elles remarquent la présence d'une masse. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car s'il y avait apparition d'un cancer du sein, la prise de médicaments contenant des œstrogènes pourrait causer une progression rapide du cancer si la tumeur est hormono-dépendante.

Cancer hépatique

Des résultats négatifs ont été obtenus lors d'épreuves sur le pouvoir génotoxique de l'acétate de cyprotérone effectuées avec des tests de première ligne reconnus. Toutefois, des tests supplémentaires ont montré que l'acétate de cyprotérone pouvait entraîner la production d'adduits avec l'ADN, accompagnée d'une hausse du taux de réparation de l'ADN dans des cellules hépatiques de rat ou de singe, ainsi que dans des hépatocytes humains fraîchement isolés. Dans les hépatocytes du chien, la concentration d'adduits avec l'ADN était extrêmement faible. Ces modifications sont survenues après une exposition générale à des concentrations d'acétate de cyprotérone susceptibles de survenir aux schémas posologiques recommandés. Une conséquence *in vivo* du traitement par l'acétate de cyprotérone était l'augmentation de la fréquence des lésions hépatiques focales, possiblement préneoplasiques, accompagnées d'une modification des enzymes cellulaires chez la rate.

Selon une étude cas-témoins multicentrique menée à l'échelle internationale et portant sur les tumeurs hépatiques, ces résultats ne semblent pas pertinents du point de vue clinique, le risque de carcinome hépatocellulaire associé à l'utilisation de stéroïdes contraceptifs contenant de l'acétate de cyprotérone ne semblant pas augmenter, même en cas d'utilisation à long terme.

Système cardiovasculaire

Facteurs de prédisposition à la coronaropathie

Le tabagisme augmente le risque de réactions cardiovasculaires graves et la mortalité. Chez les femmes qui présentent des facteurs prédisposant à la coronaropathie (tels que le tabagisme,

l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'obésité, le diabète et l'âge avancé), la prise d'associations œstroprogestatives constitue un facteur de risque additionnel.

Après 35 ans, les femmes ne devraient prendre d'associations œstroprogestatives que pour des raisons exceptionnelles, et ce, après avoir discuté avec leur médecin des bienfaits et des risques possibles.

Parmi les utilisatrices de CYESTRA-35, certaines sont susceptibles de présenter une augmentation inhérente du risque cardiovasculaire, tel que celui associé au syndrome des ovaires polykystiques. Les femmes qui souffrent d'un trouble lié aux androgènes (p. ex. acné grave ou hirsutisme) pourraient également présenter une augmentation inhérente du risque cardiovasculaire.

Hypertension

Les femmes atteintes d'hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des associations œstroprogestatives, mais seulement si elles font l'objet d'une étroite surveillance médicale. Toute élévation importante de la tension artérielle associée à la prise du médicament chez une femme préalablement normotendue ou hypertendue commande l'arrêt du traitement.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète

Les diabétiques ou les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive, afin que toute altération du métabolisme des glucides puisse être décelée. Les femmes prédisposées au diabète peuvent utiliser les associations œstroprogestatives à condition qu'elles puissent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale. Les jeunes diabétiques, dont la maladie est récente et bien contrôlée, et qui ne présentent pas d'hypertension ni de manifestations d'atteinte vasculaire, comme des modifications du fond d'œil, doivent être examinés plus fréquemment.

Effets sur les lipides

Les associations œstroprogestatives peuvent provoquer une augmentation des taux de lipoprotéines plasmatiques. Chez les patientes présentant déjà une hyperlipoprotéïnémie, il faut donc les administrer avec prudence et surveiller régulièrement la lipidémie.

Troubles métaboliques et endocriniens

En présence de troubles métaboliques ou endocriniens et d'anomalies du métabolisme du calcium et du phosphore, il faut procéder à un examen clinique approfondi avant le début du traitement. Il est également recommandé d'assurer un suivi régulier par la suite.

La triade obésité, hypertension et diabète est particulièrement dangereuse chez les femmes qui prennent CYESTRA-35. Si ces trois troubles surviennent en même temps, il faut choisir un autre traitement contre l'acné.

Appareil génito-urinaire

Fibromes

On doit surveiller de près les femmes ayant des fibromes. Une augmentation soudaine du volume des fibromes, la douleur ou la sensibilité au toucher nécessitent l'arrêt du traitement.

Saignements vaginaux

Les saignements vaginaux irréguliers et persistants doivent faire l'objet d'une investigation pour que toute possibilité de grossesse ou de néoplasme puisse être exclue.

Hématologie

D'après les études épidémiologiques, il y aurait un lien entre la prise d'une association œstroprogestative et l'augmentation du risque de maladies thrombotiques ou thromboemboliques veineuses ou artérielles, telles qu'infarctus du myocarde, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire, ainsi que d'accidents vasculaires cérébraux. Ces événements surviennent rarement.

Comme toute les associations œstroprogestatives, CYESTRA-35 est associé à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) comparativement à l'absence de traitement. L'accroissement du risque de TEV est maximal au cours de la première année où une femme prend une association œstroprogestative ou recommence à prendre la même ou une autre association œstroprogestative (après avoir cessé pendant au moins quatre semaines). D'après les données d'une importante étude de cohortes prospective à trois groupes, c'est surtout durant les trois premiers mois que le risque est plus élevé. La TEV menace le pronostic vital et est mortelle dans 1 % à 2 % des cas.

D'après une revue des études publiées, l'incidence des cas de TEV non mortelle est de 1,2 à 9,9 par 10 000 années femmes chez les utilisatrices des comprimés CYESTRA-35 (Spitzer 2003), alors qu'elle se situe entre 0,5 et 1 cas par 10 000 années femmes chez celles qui ne l'utilisent pas.

De 1998, année du lancement sur le marché, jusqu'à 2013, 95 cas de troubles thromboemboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral) ont été signalés à Santé Canada, ce qui équivaut à un taux de 1,07 cas par 10 000 années femmes. En tout, 12 cas mortels ont été signalés. En règle générale, on présume que les taux signalés, déterminés en fonction des effets indésirables déclarés volontairement après commercialisation, sous-estiment les risques associés aux médicaments.

Une vaste étude de cohortes prospective à trois bras a montré que la fréquence de TEV est d'environ 8 à 10 cas pour 10 000 années-femmes chez les utilisatrices d'associations œstroprogestatives à faible teneur en œstrogènes (< 50 µg d'éthinylœstradiol). Selon des données plus récentes, la fréquence de TEV serait d'environ 4,4 cas pour 10 000 années femmes chez les

femmes qui ne prennent pas d'association œstroprogestative et qui ne sont pas enceintes, et de 20 à 30 cas pour 10 000 années femmes chez les femmes enceintes ou en postpartum.

Selon les études épidémiologiques, le risque de TEV associé à la combinaison acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol serait 1,5 à 2 fois plus élevé que celui associé aux contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel et pourrait être semblable à celui associé aux produits contenant du désogestrel ou de la drospirénone.

Le risque global de TEV chez les utilisatrices d'associations œstroprogestatives à faible teneur en œstrogènes (< 50 µg d'éthinyloestradiol) est deux à trois fois plus élevé que chez les femmes qui ne prennent pas d'association œstroprogestative et qui ne sont pas enceintes, et demeure inférieur au risque associé à la grossesse et à l'accouchement.

Une TEV se manifestant par une thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou une embolie pulmonaire (EP) peut survenir pendant la prise de n'importe quelle association œstroprogestative.

Des cas extrêmement rares de thrombose touchant d'autres vaisseaux sanguins (p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes) ont été signalés chez des utilisatrices d'associations œstroprogestatives. Il n'existe pas de consensus sur le lien entre la survenue de ces événements et la prise d'une association œstroprogestative.

Les symptômes de TVP comprennent les manifestations suivantes : œdème unilatéral de la jambe ou le long d'une veine de la jambe, douleur ou sensibilité dans la jambe, ressentie parfois seulement lorsque le sujet est debout ou marche, augmentation de la sensation de chaleur dans la jambe touchée et rougeur ou changement de couleur de la peau de la jambe.

Les symptômes d'EP comprennent les manifestations suivantes : essoufflement ou respiration rapide inexplicables d'apparition soudaine, toux soudaine avec expectoration possible de sang, douleur thoracique intense pouvant être aggravée par l'inspiration profonde, sentiment d'anxiété, sensation prononcée de tête légère ou étourdissements graves, battements cardiaques rapides ou irréguliers. Certains de ces symptômes (p. ex. l'essoufflement et la toux) ne sont pas spécifiques et pourraient être interprétés à tort comme des troubles plus courants ou moins graves (p. ex. infections des voies respiratoires).

La fréquence des cas de thromboembolie artérielle (TEA) chez les utilisatrices d'associations œstroprogestatives à faible teneur en œstrogènes (< 50 µg d'éthinyloestradiol) est d'environ un à trois cas pour 10 000 années-femmes. Les accidents thromboemboliques artériels comprennent entre autres l'accident vasculaire cérébral, l'occlusion vasculaire et l'infarctus du myocarde.

Les symptômes d'accident vasculaire cérébral peuvent comprendre un engourdissement soudain ou une faiblesse soudaine du visage, d'un bras ou d'une jambe, surtout du même côté du corps, une confusion soudaine ou un trouble soudain de l'élocution ou de la compréhension, un trouble unilatéral ou bilatéral soudain de la vue, un trouble soudain de la démarche, des étourdissements soudains ou une perte soudaine de l'équilibre ou de la coordination, des maux de tête soudains, graves ou prolongés sans cause connue, et enfin une perte de connaissance ou un évanouissement

avec ou sans convulsions. Les autres signes d'occlusion vasculaire sont notamment la douleur, l'enflure ou un léger bleuissement soudain des extrémités et l'abdomen aigu.

Les symptômes d'infarctus du myocarde comprennent les manifestations suivantes : douleur, gêne, pression, sensation de lourdeur, sensation de compression ou de plénitude thoraciques, brachiales ou sous-sternales, douleur irradiante dans le dos, la mâchoire, la gorge, le bras ou l'estomac, sensation de plénitude, d'indigestion ou d'étouffement, transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements, faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement, battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Les accidents thromboemboliques artériels peuvent menacer le pronostic vital ou être mortels.

Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse ou artérielle ou d'accident vasculaire cérébral

Les facteurs biochimiques pouvant évoquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle comprennent la résistance à la protéine C activée, l'hyperhomocystéinémie, le déficit en antithrombine III, le déficit en protéine C, le déficit en protéine S et la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique).

Lors de l'évaluation des risques et des bienfaits, le médecin doit tenir compte du fait que l'administration d'un traitement contre un trouble peut réduire le risque connexe de thrombose, et que le risque associé à la grossesse est supérieur à celui associé aux combinaisons œstroprogestatives à faible teneur en œstrogènes (< 0,05 mg d'éthinylœstradiol).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique Insuffisance hépatique

Chez les femmes souffrant d'une hépatopathie grave, CYESTRA-35 est contre-indiqué tant et aussi longtemps que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas retournés à la normale. Voir également **CONTRE-INDICATIONS**.

Nodules hépatiques

On a signalé des nodules hépatiques (adénomes et hyperplasie nodulaire focale), surtout après un usage prolongé d'associations œstroprogestatives. Bien que rares, ces lésions ont déjà causé des hémorragies intra-abdominales fatales, aussi la présence possible de tels nodules doit-elle être considérée en cas de tuméfaction abdominale, de douleur aiguë à l'abdomen ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Hépatite C

L'administration de CYESTRA-35 doit être interrompue avant l'amorce du traitement de l'hépatite C par l'association ombitasvir-paritaprèvir-ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). En effet, au cours

des essais cliniques sur l'emploi de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir avec ou sans dasabuvir, les cas de hausse d'ALT $5 - \geq 20 \times$ LSN ont été significativement plus fréquents chez les femmes en bonne santé et les femmes infectées par le virus de l'hépatite C qui prenaient des agents contenant de l'éthinylœstradiol que chez celles qui n'en prenaient pas. Le traitement par CYESTRA-35 peut être repris environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre le virus de l'hépatite C.

Ictère

Il faut prescrire un autre type de traitement si la patiente a des antécédents d'ictère cholestatique établis, plus particulièrement si cette affection s'est manifestée durant une grossesse. L'apparition d'un prurit généralisé intense ou d'un ictère commande l'interruption du traitement jusqu'à ce que le problème soit résolu. Si l'ictère se révèle de type cholestatique, la patiente ne doit pas recommencer à suivre le traitement. Les patientes qui prennent des associations œstroprogestatives peuvent présenter des modifications de la composition de la bile ainsi qu'une augmentation de l'incidence des calculs biliaires.

Système immunitaire

Œdème de Quincke

Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes qui présentent un œdème de Quincke héréditaire. Le cas échéant, il faut envisager l'abandon du traitement.

Affections du tissu conjonctif

Chez certaines femmes, la prise d'associations œstroprogestatives a été associée à la présence de cellules LE et à l'apparition de cette affection. Dans certains cas, on a observé une exacerbation de l'arthrite rhumatoïde et de la synovite.

Neurologie

Migraines et céphalées

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou l'apparition d'une céphalée inhabituelle, récurrente, persistante ou intense, commandent l'interruption du traitement et une évaluation des causes.

Ophtalmologie

Troubles oculaires

Chez certaines femmes myopes recevant une association œstroprogestative, on a signalé la présence d'astigmatisme évolutif pouvant mener à l'apparition d'un kératocône. Chez les femmes dont la myopie s'est installée durant la période entourant la puberté et s'est stabilisée à

l'âge adulte, la prise d'associations œstroprogestatives pendant plus de six mois a provoqué une multiplication par deux ou trois du vice de réfraction. La prise de telles associations par des femmes ayant des antécédents familiaux d'astigmatisme myopique ou de kératocône pourrait provoquer une progression rapide des troubles oculaires.

Les patientes qui **portent des lentilles cornéennes** et qui commencent à moins bien les tolérer ou à présenter des troubles de la vue devraient être examinées par un ophtalmologiste; elles devront alors envisager l'interruption temporaire ou permanente du port des lentilles cornéennes.

Considérations périopératoires

Complications thromboemboliques post-chirurgicales

La prise d'associations œstroprogestatives augmente le risque de complications thromboemboliques postchirurgicales. Il faut, si possible, interrompre l'utilisation de tels médicaments au moins un mois avant une intervention chirurgicale lourde non urgente. Après l'intervention chirurgicale, il faut attendre la première menstruation qui suit le départ de l'hôpital avant de reprendre le traitement.

Psychiatrie

Troubles affectifs

Les patientes ayant des antécédents de troubles affectifs, surtout de dépression, peuvent être plus sujettes aux récives lorsqu'elles prennent une association œstroprogestative. En cas de récive grave, il convient d'essayer un autre traitement, ce qui pourrait par ailleurs aider à déterminer s'il existe un lien de causalité. Les femmes souffrant d'un syndrome prémenstruel peuvent répondre différemment à la prise d'une association œstroprogestative, leurs symptômes pouvant aussi bien s'atténuer que s'aggraver.

Fonction rénale

Rétention liquidienne

Ce médicament peut provoquer une rétention liquidienne. Les femmes atteintes d'épilepsie, d'asthme ou de dysfonctionnement cardiaque ou rénal doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Insuffisance rénale

La combinaison acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. D'après les données dont on dispose, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez cette population de patientes.

Fonction sexuelle/reproduction

Aménorrhée

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques une fois le traitement œstroprogestatif terminé.

Toute aménorrhée persistant six mois ou plus après l'interruption du traitement nécessite un examen attentif de la fonction hypothalamo-hypophysaire, surtout si elle s'accompagne d'une sécrétion mammaire.

Retour à la fécondité

Après l'arrêt du traitement, on recommande à la femme d'attendre d'avoir eu au moins un cycle spontané normal avant de devenir enceinte afin que la date du début de la grossesse puisse être déterminée. Dans l'intervalle, il faut dire à la femme d'utiliser une méthode de contraception non hormonale.

Population et cas particuliers

Femmes enceintes

La femme enceinte ne doit pas prendre d'association œstroprogestative. Il convient donc de s'assurer que la patiente n'est pas enceinte avant de commencer le traitement. En raison de l'action antiandrogénique des comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol, une féminisation des fœtus mâles a été observée au cours des essais sur les animaux. Une telle féminisation pourrait peut-être se produire chez l'être humain.

Certaines anomalies ont été signalées chez les fœtus de femmes qui prenaient une association œstroprogestative au début de leur grossesse. Un test de grossesse doit donc être effectué dès qu'on soupçonne que la patiente est enceinte.

Enfants

La combinaison acétate de cyprotérone/éthinylœstradiol n'est pas indiquée avant l'apparition des premières règles.

Personnes âgées

La combinaison acétate de cyprotérone/éthinylœstradiol n'est pas indiquée après la ménopause.

En général, chez les femmes plus âgées se trouvant vers la fin de la période de procréation, le risque de troubles de la circulation et du métabolisme s'accroît graduellement et devient plus important vers 35 ans. Il est donc conseillé à ces patientes de se faire suivre de près, de prendre des associations œstroprogestatives durant une période limitée et de ne pas fumer. Il faut également envisager de prescrire un autre type de traitement aux femmes appartenant à ce groupe d'âge.

La prise d'associations œstroprogestatives peut masquer l'apparition du climatère.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Examen médical et suivi

Avant de prescrire toute association œstroprogestative, il faut effectuer une anamnèse et un examen médical complets, y compris une lecture de la tension artérielle. Les seins, le foie, les membres, l'abdomen et les organes reproducteurs doivent également être examinés. Un frottis de Papanicolaou doit être réalisé chez la femme sexuellement active. Il faut également procéder à une analyse d'urines.

Le premier examen de suivi doit avoir lieu après trois mois d'utilisation. Par la suite, un examen doit être effectué à intervalles réguliers durant le traitement, et à un rythme plus fréquent si le risque d'effets indésirables est élevé.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'utilisation d'associations œstroprogestatives a été liée à une augmentation du risque en ce qui a trait aux réactions indésirables graves suivantes :

- Thromboembolie artérielle et veineuse
- Hémorragie cérébrale
- Thrombose cérébrale
- Malformations congénitales
- Affection de la vésicule biliaire
- Tumeurs hépatiques
- Hypertension
- Thrombose mésentérique
- Infarctus du myocarde
- Lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne et névrite optique)
- Embolie pulmonaire
- Thrombophlébite

On a également signalé les réactions indésirables suivantes chez les patientes prenant des associations œstroprogestatives : nausées et vomissements. Ces réactions, habituellement les plus fréquentes, se manifestent chez environ 10 % ou moins des patientes au cours du premier cycle. Les réactions suivantes sont en général beaucoup moins fréquentes, et même rares :

- Aménorrhée pendant et après le traitement
- Troubles de l'audition
- Saignements intermenstruels

- Changements touchant les seins (sensibilité, augmentation de volume, sécrétions)
- Cataractes
- Modifications de l'appétit
- Modification de l'érosion et des sécrétions cervicales
- Modification (accentuation) de la courbure de la cornée
- Variation de la libido
- Variation du flux menstruel
- Variation du poids (augmentation ou diminution)
- Chloasma ou mélasme pouvant persister
- Ictère cholestatique
- Chorée
- Syndrome évoquant une cystite
- Étourdissements
- Dysménorrhée
- Œdème
- Hyperplasie endocervicale
- Érythème polymorphe
- Érythème noueux
- Symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales et ballonnement)
- Céphalées
- Syndrome hémolytique et urémique
- Éruption hémorragique
- Hirsutisme
- Altération de la fonction rénale
- Augmentation de la taille d'un léiomyome utérin
- Intolérance aux lentilles cornéennes
- Alopécie
- Dépression
- Migraine
- Nervosité
- Névrite optique
- Pancréatite
- Symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel
- Porphyrie
- Diminution possible de la quantité de lait maternel, lorsque le traitement est commencé immédiatement après l'accouchement
- Éruptions cutanées (allergies)
- Phénomène de Raynaud
- Diminution de la tolérance aux glucides
- Thrombose rétinienne
- Rhinite
- Microrragie
- Infertilité temporaire après l'arrêt du traitement

- Candidose vaginale
- Vaginite

Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes qui présentent un œdème de Quincke héréditaire.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Dans des études auxquelles ont participé 1563 femmes, pendant 6 à 36 cycles, les comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol ont été généralement bien tolérés. L'effet indésirable le plus souvent signalé était une dysménorrhée (10,2 %), qui s'atténuait avec le temps, comme c'est habituellement le cas lors de la prise d'associations œstroprogestatives. De par leur nature et leur fréquence, les autres effets signalés étaient également similaires à ceux que signalent généralement les femmes prenant des associations œstroprogestatives.

EFFETS INDÉSIRABLES	NOMBRE DE CYCLES ¹	FRÉQUENCE (%)
Dysménorrhée	23 426	10,2
Tension et sensibilité mammaires	23 814	6,5
Céphalée	23 810	5,2
Nervosité	23 827	4,4
Chloasma	23 112	4,2
Humeur dépressive	23 829	3,4
Diminution de la libido	23 821	3,1
Varicosités	23 829	2,9
Nausées	23 822	1,9
Œdème	23 118	1,7
Étourdissements	23 340	1,1

¹Nombre de cycles évalués.

Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation

Après la commercialisation des comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol, les effets indésirables graves suivants ont été signalés chez des utilisatrices : thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse suivie d'une embolie pulmonaire, embolie artérielle dans les membres ou la rate, accident vasculaire cérébral ischémique, thrombose veineuse cérébrale, thrombose sinusale, thrombose veineuse rétinienne, crise hypertensive, migraine, pancréatite, hyperplasie nodulaire focale du foie, hématome hépatique sous-capsulaire, adénome hépatique,

carcinome hépatocellulaire, carcinome primitif du conduit biliaire, hépatite, dystrophie hépatique, cholangite, colite pseudo-membraneuse, cholestase, douleur abdominale, crise épileptique, symptômes associés aux tumeurs cérébrales, parésie brachio-faciale aiguë, hydrocéphalie aiguë, manie, hyperpathie, réactions anaphylactoïdes, ascite, diabète, leucémie aiguë et cancer du sein.

Les effets indésirables bénins qui suivent, énumérés par système ou appareil, ont également été signalés après la commercialisation du produit :

Système cardiovasculaire: maux de tête, migraine, phlébite superficielle, palpitations, bouffées vasomotrices.

Appareil digestif: hyperplasie nodulaire focale, tumeur hépatique, hépatite, jaunisse, hépatomégalie accompagnée de résultats normaux des épreuves de la fonction hépatique, nausées, diarrhée, flatulence, stomatite, enflure des glandes salivaires.

Appareil génito-urinaire: anomalie du cycle menstruel, kyste ovarien, myome, dysplasie cervicale, vaginite, infection urinaire, accouchement prématuré, avortement, rétention fœtale et insuffisance placentaire.

Métabolisme: enzymes hépatiques anormales, hyperthyroïdie, hyperprolactinémie.

Système nerveux: dépression, diminution de la libido, nervosité, insomnie, somnolence, confusion, hypo-esthésie, paresthésie, convulsions (chez les patientes qui ont des antécédents d'épilepsie), troubles visuels, symptômes d'irritation de la conjonctive, troubles de l'ouïe.

Peau: alopécie, acné, chloasma, exanthème, érythème noueux, vergetures, névrodermite circonscrite, allergie cutanée, urticaire, œdème facial, prurit, photosensibilité, pigmentation, peau sèche, zona, cellulite, nodosités sous-cutanées, eczéma, livedo, taches bleues.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'usage concomitant d'une association œstroprogestative et d'autres médicaments peut modifier la réponse à l'un ou l'autre des agents. Les associations œstroprogestatives, comme la combinaison acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol, peuvent modifier le métabolisme de certains médicaments, ce qui peut causer une augmentation (p. ex. cyclosporine) ou une diminution (p. ex. lamotrigine) des concentrations plasmatiques et tissulaires (voir les tableaux 1 et 2). Avant de prescrire une association œstroprogestative, il est important de vérifier quels sont les autres médicaments que prend la patiente, qu'il s'agisse de produits en vente libre ou délivrés sur ordonnance.

Les interactions potentielles entre la combinaison acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol et les autres médicaments n'ont fait l'objet d'aucune étude formelle.

Interactions médicament-médicament

In vitro, l'éthinylœstradiol est un inhibiteur réversible du CYP2C19, du CYP1A1 et du CYP1A2, mais à l'endroit du CYP3A4/5, du CYP2C8 et du CYP2J2, il produit une inhibition de type suicide. Au cours des études cliniques, l'administration d'un contraceptif hormonal contenant de l'éthinylœstradiol n'a entraîné qu'une augmentation légère, voire nulle, de la concentration plasmatique des substrats du CYP3A4 (p. ex. midazolam), mais celle des substrats du CYP1A2 a accusé une hausse légère (p. ex. théophylline) ou modérée (p. ex. mélatonine et tizanidine).

Tableau 1 — Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol et d'augmenter la fréquence des métrorragies

Classe	Médicament	Mécanisme présumé
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs*.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline (V)	Perturbation de la circulation entéro-hépatique; urgence intestinale.
	Rifampicine	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomiales hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.
	Troléandomycine	Retard possible du métabolisme des comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol, ce qui augmente le risque d'ictère cholestatique.
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Lamotrigine Phénobarbital Phénytoïne Primidone	Induction des enzymes microsomiales hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la fixation des progestatifs et de l'éthinylœstradiol à la SHBG.
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol.
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Réduction des taux de triglycérides et de cholestérol sériques élevés, ayant pour effet de diminuer l'efficacité des comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol.
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	En attente de confirmation.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomiales hépatiques.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomiales hépatiques.
Agents divers	Analgésiques Antihistaminiques Antimigraineux Vitamine E	Réduction de l'efficacité des associations œstroprogestatives signalée, mais non confirmée.
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomiales hépatiques.

*Administrer à deux heures d'intervalle.

Tableau 2 – Modification de l'action de certains médicaments par les associations œstroprogestatives			
Classe	Médicament	Modification	Traitement proposé
Alcool		Augmentation possible des concentrations d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	À consommer avec prudence.
Agonistes alpha-2 adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Diminution de l'efficacité due à l'augmentation des facteurs de coagulation, mais potentialisation possible de l'action chez certaines patientes.	Utiliser un autre traitement antiacnéique.
Anticonvulsivants	Tous	Augmentation possible du risque de crises d'épilepsie due à la rétention liquidienne	Utiliser un autre traitement antiacnéique.
Antidiabétiques	Hypoglycémiantes oraux et insuline	Altération possible de la tolérance au glucose et élévation possible de la glycémie.	Surveiller la glycémie. Utiliser un autre traitement antiacnéique.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthyl dopa	Rétention sodée due à l'œstrogène, mais aucun effet attribuable au progestatif.	Utiliser un autre traitement antiacnéique.
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (diminution du métabolisme).	Surveiller les paramètres cardiovasculaires de la patiente.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	
	AAS	Réduction possible des effets de l'AAS en cas d'utilisation à court terme de combinaisons œstroprogestatives.	Il se peut qu'on doive augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par l'AAS.
Acide aminocaproïque		Hypercoagulabilité possible en théorie, en raison de l'augmentation des facteurs de coagulation.	Éviter l'emploi concomitant.

Agonistes bêta-adrénergiques	Isoprotérénol	Réduction de la réponse à ces médicaments provoquée par l'œstrogène.	L'interruption du traitement par l'association œstroprogestative peut entraîner une activité excessive du médicament.
Caféine		Amplification possible des effets de la caféine due à l'altération possible du métabolisme hépatique de la caféine.	À prendre avec prudence.
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Possibilité d'antagonisme de l'action hypocholestérolémiante par l'association œstroprogestative; augmentation possible du métabolisme du clofibrate.	Il peut être nécessaire d'augmenter la dose de clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Utiliser un autre traitement antiacnéique
Cyclosporine		Augmentation possible des concentrations de cyclosporine; possible hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il se peut qu'on doive diminuer la dose de cyclosporine.
Antiviraux à action directe (AAD)	Ombitasvir Paritaprévir Ritonavir,	Antiviraux à action directe (AAD)	Ombitasvir Paritaprévir Ritonavir,
Acide folique		Altération du métabolisme des folates signalée.	Il peut être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou d'administrer un supplément.
Mépidine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC due à la diminution du métabolisme de la mépidine.	Utiliser avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments apparentés	Potentialisation de l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments par l'œstrogène.	Employer d'autres médicaments ou une association œstroprogestative à plus faible dose. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie survient, utiliser un autre traitement antiacnéique
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde		Sédatifs et hypnotiques
Théophylline	Toutes	Diminution de l'oxydation et effet toxique possible.	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine		Antidépresseurs tricycliques
Vitamine B12		Réduction des	Il peut être nécessaire

		concentrations sériques de vitamine B12 signalée.	d'augmenter l'apport alimentaire ou d'administrer un supplément.
--	--	---	--

Quelques jours à peine après le début du traitement, une induction enzymatique peut déjà être observée. Celle-ci culmine généralement au bout de quelques semaines et peut persister jusqu'à environ 4 semaines après l'interruption du traitement.

L'administration orale d'associations œstroprogestatives d'une part, et de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. le ritonavir) ou du VHC (p. ex. le télaprévir et le bocéprévir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. la névirapine) d'autre part, a fait l'objet d'études qui ont montré que dans certains cas, ce traitement combiné donne lieu à une augmentation ou à une diminution significative de l'ASC (aire sous la courbe) moyenne de l'œstrogène ou du progestatif, ainsi qu'à une perturbation potentielle du métabolisme hépatique. L'efficacité et l'innocuité des associations œstroprogestatives pourraient en être affectées. Les fournisseurs de soins de santé doivent consulter la monographie de produit de chaque inhibiteur de la protéase du VIH/VHC, afin d'être mieux informés sur les interactions médicament-médicament.

Substances entraînant une diminution de la clairance des comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol

Puissants ou modérés, les inhibiteurs du CYP3A4, comme les antifongiques azolés (p. ex. itraconazole, voriconazole et fluconazole), le vérapamil, les macrolides (p. ex. clarithromycine et érythromycine), le diltiazem ou le jus de pamplemousse, peuvent accroître les concentrations plasmatiques de l'œstrogène ou du progestatif, ou encore des deux.

On a montré que l'administration de doses d'entoricoxib de 60 à 120 mg/jour en concomitance avec la prise d'un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinylœstradiol fait augmenter les concentrations plasmatiques d'éthinylœstradiol par un facteur de respectivement 1,4 à 1,6.

On a signalé une augmentation marquée des taux plasmatiques d'éthinylœstradiol associée à la prise concomitante d'associations œstroprogestatives et de vitamine C (acide ascorbique).

Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

Interactions médicament-herbes médicinales

Les produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent produire une induction des enzymes hépatiques (cytochrome P450) et de la glycoprotéine p (un transporteur de médicaments) et réduire l'efficacité des contraceptifs stéroïdiens. Cette interaction peut également entraîner des métrorragies.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Il faut interpréter les résultats des épreuves de laboratoire en tenant compte du fait que la patiente prend une association œstroprogestative. Les résultats des épreuves de laboratoire suivantes peuvent être modifiés.

Exploration fonctionnelle hépatique

Élévations variables du taux d'aspartate aminotransférase (AST) sérique. Légère élévation des taux de phosphatase alcaline et de gamma-glutamyltransférase (GGT) sériques.

Coagulation

Élévation minimale des valeurs de certains paramètres tels que le temps de Quick et les facteurs VII, VIII, IX et X.

Exploration fonctionnelle de la thyroïde

Augmentation de la liaison de la thyroxine aux protéines, comme en témoignent l'augmentation des concentrations sériques de thyroxine totale et la diminution de la quantité de T3 se fixant sur la résine.

Lipoprotéines

Légères modifications des fractions du cholestérol des lipoprotéines, dont la portée clinique n'est pas démontrée.

Gonadotrophines

La prise d'associations œstroprogestatives supprime la sécrétion de LH et de FSH. Il faut donc attendre deux semaines après l'arrêt du traitement avant de pouvoir mesurer ces taux.

Prélèvement de tissus

Lorsqu'on demande à un anatomo-pathologiste d'examiner un prélèvement obtenu par suite d'une intervention chirurgicale ou d'un test de Papanicolaou, on doit l'informer du fait que la patiente prend une association œstroprogestative.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

CYESTRA-35 (acétate de cyprotérone et éthinyloestradiol) ne doit pas être prescrit uniquement pour son action contraceptive. Si on doute de la fidélité d'une patiente à son traitement et qu'une

autre méthode de contraception s'avère nécessaire, il faut alors envisager de prescrire une méthode contraceptive additionnelle, non hormonale.

Dose recommandée et ajustement posologique

Chaque cycle comporte 21 jours de traitement suivis de 7 jours sans traitement (soit 3 semaines avec traitement et 1 semaine sans prise de comprimés).

Premier cycle de traitement: La patiente doit prendre 1 comprimé/jour, durant 21 jours consécutifs, à compter du premier jour de ses menstruations. (Ce n'est que dans le cas du premier cycle de traitement que le premier jour de l'écoulement des menstruations correspond au « Jour 1 ».) Elle doit ensuite cesser de prendre des comprimés pendant 7 jours (1 semaine). Il se produit généralement un saignement de privation durant la période où la patiente ne prend pas de comprimés. Le premier cycle menstruel sera légèrement plus court qu'à l'habitude, tandis que les cycles ultérieurs dureront quatre semaines.

Il faut expliquer à la patiente que pour commencer le traitement, elle doit prendre le comprimé qui se trouve vis-à-vis de la journée en cours (p. ex. « LUN » pour le lundi) et l'avaler entier, avec une boisson. On doit également lui indiquer de prendre ses comprimés à la même heure chaque jour.

Cycles suivants: Pour les cycles suivants, la patiente doit commencer à prendre sa série de 21 comprimés le même jour où a commencé le premier cycle de traitement (en suivant le même schéma thérapeutique : 21 jours de traitement suivis de 7 jours sans prise de comprimés). Il faut recommencer à prendre les comprimés après les 7 jours de pause, que l'hémorragie de privation soit terminée ou non.

Durée du traitement: La durée du traitement dépend de la gravité des symptômes d'androgénisation et de leur réponse au traitement. En règle générale, le traitement doit durer plusieurs mois, car l'acné peut ne pas s'atténuer avant au moins trois mois. La nécessité de poursuivre le traitement par CYESTRA-35 doit être évaluée périodiquement par le médecin traitant. Une fois que les signes ont complètement disparu, il faut mettre fin au traitement par CYESTRA-35 après 3 ou 4 cycles.

Le traitement par CYESTRA-35 peut être repris si la patiente présente de nouveau des symptômes plusieurs semaines ou mois après l'arrêt de la prise des comprimés. Le cas échéant, c'est-à-dire si on reprend le traitement au moins quatre semaines après l'arrêt de la prise des comprimés, il faut tenir compte du risque accru de TEV (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Si une patiente n'a pas de menstruations au moment voulu, il faut s'assurer qu'elle n'est pas enceinte avant qu'elle ne poursuive le traitement par CYESTRA-35. Si l'on soupçonne qu'elle est enceinte, il faut qu'elle cesse immédiatement le traitement.

Dose oubliée

Les comprimés CYESTRA-35 doivent être pris de préférence à la même heure chaque jour.

Si une patiente oublie de prendre un comprimé à l'heure habituelle, elle peut le prendre dans les 12 heures qui suivent. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle elle prend habituellement ses comprimés, elle doit jeter le comprimé et continuer à prendre les autres comprimés à l'heure habituelle, afin d'éviter d'avoir un saignement de retrait prématuré au cours du cycle. Elle devra alors recourir à une méthode de contraception additionnelle, non hormonale, jusqu'à ce que la plaquette soit vide, afin de prévenir une grossesse, ce qui commanderait l'arrêt immédiat du traitement par les comprimés CYESTRA-35.

L'action contraceptive du produit peut être altérée par la prise irrégulière des comprimés ou encore par les vomissements, les infections intestinales accompagnées de diarrhée, certains troubles métaboliques rares ou l'utilisation concomitante prolongée de certaines préparations médicamenteuses (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Administration

Il est conseillé à la patiente de poursuivre le traitement même si elle présente une métrorragie ou une microrragie au cours des trois semaines durant lesquelles elle prend CYESTRA-35. Ce type de saignements est habituellement passager et peu important. Par contre, si les saignements persistent, elle doit consulter son médecin.

Il arrive, dans de rares cas, que la patiente n'ait pas ses règles au cours des sept jours durant lesquels elle ne prend pas de comprimés. Il est alors préférable qu'elle ne reprenne pas le traitement et qu'elle consulte son médecin.

Il est fort peu probable qu'une patiente qui suit un traitement par CYESTRA-35 et qui respecte toutes les directives d'utilisation devienne enceinte. Malgré cela, si elle n'a pas de saignements de retrait au moment voulu, il faut s'assurer qu'elle n'est pas enceinte avant qu'elle ne poursuive le traitement. La patiente devra alors consulter son médecin, et, dans l'intervalle, utiliser une méthode de contraception additionnelle, non hormonale.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Aucun cas de surdosage des comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol n'a été signalé. Le cas échéant, les symptômes auxquels on doit s'attendre sont des nausées, des vomissements et des saignements de retrait. En cas de prise accidentelle du produit, ces symptômes peuvent même se produire chez des jeunes filles qui n'ont pas eu leurs premières règles. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Il faut donc opter pour un traitement symptomatique, fondé sur l'action pharmacologique connue des constituants du produit.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'association acétate de cyprotérone et éthinylœstradiol est un agent œstroantiandrogénique indiqué dans le traitement des problèmes dermatologiques androgénodépendants chez la femme.

L'acétate de cyprotérone est un stéroïde qui exerce un puissant effet antiandrogénique, progestatif et antigonadotrope. Son activité antiandrogénique résulte du blocage des récepteurs androgènes et de la diminution de la synthèse des androgènes consécutive à une réaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. La fraction œstrogénique (éthinylœstradiol) des comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol provoque une augmentation des taux de SHBG (protéine porteuse des stéroïdes sexuels), réduisant ainsi les taux plasmatiques d'androgènes libres dans la circulation. L'acétate de cyprotérone n'a pas tendance à diminuer les taux de SHBG.

Administré seul, l'acétate de cyprotérone provoque des irrégularités du cycle menstruel qui peuvent être évitées grâce à l'ajout d'éthinylœstradiol. Pris selon un schéma posologique cyclique, les comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol inhibent également l'ovulation et pourraient avoir un effet anticonceptionnel.

Pharmacodynamie

Lorsque les comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol sont administrés par voie orale, leurs constituants sont rapidement absorbés. L'acétate de cyprotérone ayant une longue demi-vie d'élimination terminale, son taux plasmatique quadruple après 6 à 12 jours de traitement quotidien. Le traitement à long terme (36 mois) par l'acétate de cyprotérone et l'éthinylœstradiol n'a pas influencé le métabolisme lipidique de manière significative. On a cependant observé que les taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides tendaient à augmenter. Les taux de lipoprotéines de basse densité (LDL) ont quant à eux légèrement diminué, ceux de lipoprotéines de haute densité (HDL) augmentant simultanément.

Pharmacocinétique

Les constituants de CYESTRA-35 (acétate de cyprotérone et éthinylœstradiol) sont tous deux entièrement absorbés après l'administration du produit par voie orale. Les taux plasmatiques maximaux sont atteints en 30 minutes à 3 heures.

La période suivant l'atteinte du pic de concentration plasmatique est caractérisée par une décroissance biphasique des deux constituants, les demi-vies d'élimination plasmatiques étant de deux à trois heures et d'environ deux jours pour l'acétate de cyprotérone et de une à trois heures et d'environ un jour pour l'éthinylœstradiol. Alors que la biodisponibilité absolue de l'acétate de cyprotérone est totale (100 %), celle de l'éthinylœstradiol s'élève à environ 40 %, en raison d'un important effet de premier passage au cours duquel une bonne proportion du composé est inactivée pendant l'absorption. La demi-vie d'élimination de l'acétate de cyprotérone est environ

deux fois plus longue que celle des autres progestatifs, aussi l'administration de doses répétées permet-elle d'obtenir des taux plasmatiques stables.

Le principal métabolite plasmatique de l'acétate de cyprotérone est le 15 β -hydroxyacétate de cyprotérone.

L'acétate de cyprotérone et ses métabolites sont excrétés dans les urines (30 %) et dans les fèces (70 %), et ont une demi-vie d'élimination d'environ deux jours. Quant à l'éthinylœstradiol et à ses métabolites, ils sont également excrétés dans les urines (40 %) et dans les fèces (60 %), et leur demi-vie d'élimination est de un jour.

Comme ces deux stéroïdes sont excrétés dans le lait maternel, les enfants nourris au sein sont quotidiennement exposés à environ 0,2 % de l'acétate de cyprotérone et 0,02 % de l'éthinylœstradiol administrés à la mère.

Au cours d'une étude pharmacocinétique d'une durée de 21 jours portant sur l'administration quotidienne des comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol (2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylœstradiol) à des fumeuses et à des non-fumeuses (8 patientes/groupe), ces deux composés ont été rapidement absorbés. Compte tenu de la longue demi-vie de l'acétate de cyprotérone, les concentrations plasmatiques minimales étaient environ quatre fois plus élevés et ont atteint l'état d'équilibre après 6 à 12 jours de traitement. Entre le 21^e et le 1^{er} jour, la surface sous la courbe (de 0 à 24 h) a triplé. On n'a observé aucune différence entre les taux plasmatiques d'éthinylœstradiol obtenus aux jours 1 et 21 de l'étude. L'éthinylœstradiol a fait doubler et quadrupler les taux de CBG (protéine porteuse des stéroïdes) et de SHBG (protéine porteuse des stéroïdes sexuels) respectivement. Aucune différence n'a été observée entre les fumeuses et les non-fumeuses.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conservez ce médicament à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et à l'abri de la lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CYESTRA-35 est offert en plaquettes alvéolées de 21 comprimés contenant chacun 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylœstradiol.

Composition

Chaque comprimé renferme 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylœstradiol.
Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, lactose, povidone, stéarate de magnésium et talc.

L'enrobage du comprimé est composé de carbonate de calcium, de glycérol, d'oxyde de fer (pigment), de polyéthylèneglycol, de povidone, de sucrose, de talc, de dioxyde de titane et de cire.

Présentation des formes pharmaceutiques

CYESTRA-35: Comprimés dragéifiés biconvexes ronds de couleur jaune, offerts en plaquettes alvéolées de 21 jours.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

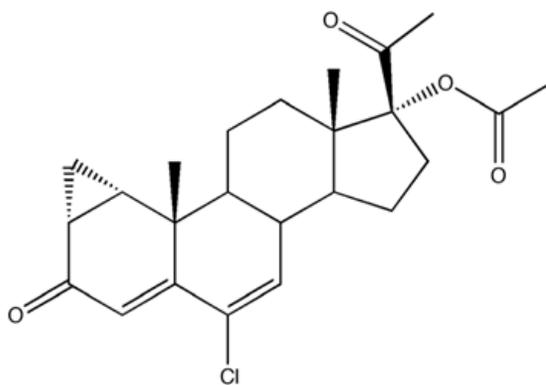
Acétate de cyprotérone

Nom propre : Acétate de cyprotérone (DCI)

Nom chimique : Acétate de (1 β ,2 β)-6-chloro-1,2-dihydro-17-hydroxy-3'H-cyclopropa[1,2]pregna-1,4,6-triène-3,20-dione Acétate de 6-chloro-6-déhydro-17 α -hydroxy-1,2 α -méthylèneprogestérone

Formule et masse moléculaires : C₂₄H₂₉ClO₄ ; 416,9 g/mol

Formule de structure :

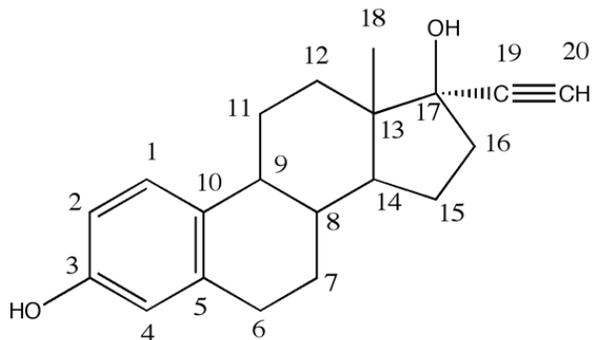


Propriétés physicochimiques :

Poudre cristalline blanche ou presque blanche et pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, entièrement soluble dans l'acétone, soluble dans le méthanol, modérément soluble dans l'éthanol.

Éthinylœstradiol

Nom propre :	Éthinylœstradiol (USAN)
Nom chimique :	(17 α)-19-Norpregna-1,3,5(10)-trièn-20-yne-3,17-diol 17 α -éthynyl-1,3,5(10)-estratriène-3,17 β -diol
Formule et masse moléculaires :	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ ; 296,41 g/mol
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :	Cristaux ou poudre de couleur blanche à presque blanche. Insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther et les solutions alcalines. Point de fusion compris entre 180 °C et 186 °C.
-------------------------------	---

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude à répartition aléatoire, à dose unique, en deux périodes, avec croisement de deux traitements, sur la biodisponibilité comparative a été effectuée à l'aide de deux formulations, les comprimés Cyproterone/Ethinyl Estradiol à 2 mg/0,035 mg et Diane[®]-35 à 2 mg/0,035 mg (Berlex, Canada), administrés à raison d'une dose unique de 2 × 2 mg/0,035 mg d'acétate de cyproterone/éthinyloestradiol à 21 femmes adultes en bonne santé et à jeun.

Cyprotérone (2 × 2 mg/0,035 mg d'acétate de cyproterone et d'éthinylœstradiol) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC _{90%}
ASC ₇₂ (ng•h/ml)	174,522 174,617 (20)	176,103 177,655 (19)	99,10	94,72 - 103,69
C _{max} (ng/ml)	20,854 21,410 (27)	21,787 22,652 (28)	95,72	83,95 - 109,13
t _{max} § (h)	2,06 (31)	1,98 (32)		

* Comprimés Cyproterone/Ethinyl Estradiol à 2 mg/0,035 mg.

† Comprimés Diane[®]-35 à 2 mg/0,035 mg (Berlex Canada Inc., Canada); achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

L'ASC₁ et la t_{1/2} ne font pas partie des résultats, car en raison de la longue demi-vie de l'ingrédient actif et de la méthodologie de l'étude, ces paramètres n'ont pas pu être estimés avec exactitude.

Éthinylœstradiol (2 × 2 mg/0,035 mg d'acétate de cyproterone et d'éthinylœstradiol) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC _{90%}
ASC _T (pg•h/ml)	2 104,89 2 214,90 (35)	2 104,86 2 220,32 (36)	100,00	94,42 - 105,91
ASC ₁ (pg•h/ml)	2 238,86 2 366,06 (37)	2 223,88 2 351,35 (37)	100,67	95,04 - 106,64
C _{max} (pg/ml)	157,73 165,32 (30)	163,22 172,44 (30)	96,64	89,70 - 104,11

t _{max} § (h)	2,26 (34)	2,29 (48)		
t _{1/2} § (h)	18,04 (21)	17,47 (17)		

* Comprimés Cyproterone/Ethinyl Estradiol à 2 mg/0,035 mg.

† Comprimés Diane[®]-35 à 2 mg/0,035 mg (Berlex Canada Inc., Canada); achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Les données sur l'efficacité de 2 mg d'acétate de cyprotérone et de 0,035 mg d'éthinylœstradiol proviennent de trois études pivots correspondant à 23 549 cycles de traitement, auxquelles ont participé 1462 femmes présentant des symptômes d'hyperandrogénie (tels que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme). Dans le groupe recevant l'association acétate de cyprotérone/éthinylœstradiol, le taux d'amélioration ou de guérison de l'acné était de 38 % ou plus après trois mois de traitement. L'acné s'est améliorée de façon constante au cours du traitement. Après neuf cycles, on pouvait observer une amélioration ou même un retour à l'état normal chez la plupart des patientes. Après 12 cycles de traitement, l'analyse a révélé un taux d'amélioration ou de guérison de l'acné de 91 %, ainsi qu'un taux de guérison complète de 68 %. Au 36^e cycle, tous les cas d'acné faciale avaient complètement guéri.

On a également observé un profil d'efficacité semblable pour l'acné située sur le dos ou la poitrine. Ainsi, il y a eu amélioration ou guérison de l'acné chez 35 % à 55 % des patientes après trois mois de traitement par les comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol. L'acné a continué de s'améliorer jusqu'à la fin du traitement, et, après 9 à 12 mois de traitement, elle s'était améliorée ou avait guéri dans 83 % à 100 % des cas.

Les symptômes associés à l'hyperandrogénie (séborrhée et hirsutisme) se sont également atténués au cours de ces trois études cliniques. Au 9^e cycle, on a pu remarquer une diminution de l'excès de gras sur la peau et dans les cheveux chez 61 % à 87 % des femmes recevant les comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol. L'amélioration significative de l'hirsutisme a été plus lente. On a toutefois constaté une tendance à l'amélioration tout au long du traitement, sans observer aucun signe de plafonnement. Après 36 cycles de traitement par les comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol, l'hirsutisme sur le visage, la poitrine et l'abdomen avait diminué chez 60 %, 95 % et 82 % des patientes respectivement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

CYESTRA-35 est composé de deux ingrédients actifs : l'acétate de cyprotérone et l'éthinylœstradiol. Il s'agit de deux stéroïdes de synthèse dont la structure et la fonction sont semblables à celles de la progestérone et de l'œstradiol, deux hormones sexuelles endogènes.

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone est un dérivé de la 17-hydroxyprogestérone, qui exerce une puissante action progestative, antigonadotrope et antiandrogénique.

Action progestative et antigonadotrope

Le composé a montré une très grande efficacité au cours de tous les tests habituels servant à évaluer l'activité progestative. Chez la lapine, les doses seuils permettant de provoquer la transformation de l'endomètre au cours de la phase proliférative (test de Clauberg) sont de l'ordre de 0,003 à 0,01 mg lorsque le composé est administré par voie orale, et de 0,003 mg lorsqu'il est administré dans la circulation générale. Injecté dans la circulation générale, il est environ 100 fois plus efficace que la progestérone. Administré par voie orale, il l'est 3 000 fois plus. En outre, il est environ 100 fois plus puissant que la progestérone pour maintenir une grossesse. L'acétate de cyprotérone a également permis d'inhiber de manière efficace et permanente l'œstrus provoqué par l'administration d'undécanoate d'œstradiol chez les rates ayant subi une ablation des ovaires, et d'augmenter les quantités d'acide sialique vaginal chez les souris ayant subi une ablation des ovaires.

Comme toutes les hormones progestatives puissantes, l'acétate de cyprotérone possède des propriétés antigonadotropes qui peuvent être démontrées au moyen de tests d'inhibition testiculaire et ovulatoire. L'action anovulatoire de l'acétate de cyprotérone administré par voie orale ou sous-cutanée est environ trois fois plus élevée que celle de la progestérone, et est comparable à celle de la noréthindrone et de l'acétate de noréthindrone.

Action antiandrogénique

L'acétate de cyprotérone exerce non seulement une puissante action progestative, mais elle a aussi une action antiandrogénique. En effet, il bloque l'action des androgènes d'origine endogène ou exogène en se liant de façon compétitive aux récepteurs des androgènes dans les organes cibles. Chez les animaux de laboratoire, l'acétate de cyprotérone entraîne une diminution dose-dépendante de la masse des glandes préputiales et une atrophie des glandes sexuelles annexes (prostate, vésicules séminales), du canal déférent et de l'épididyme. De plus, selon la dose administrée, il peut inhiber la spermatogenèse, menant ainsi à l'infertilité. L'atrophie des cellules de Leydig est cependant minime. Chez le rat, la puberté est retardée, voire inhibée. Lorsqu'il est administré à des rates gravides, l'acétate de cyprotérone provoque une anomalie du processus de différenciation sexuelle dépendant de la testostérone chez les fœtus mâles (féminisation intra-utérine à divers degrés). Chez le rat et la rate, l'acétate de cyprotérone retarde la maturation squelettique et la croissance longitudinale. Ces effets sont attribuables au retard de l'ossification des cartilages de conjugaison qui dépend des hormones sexuelles (androgènes et œstrogènes). Les antiandrogènes inhibent principalement la prolifération des cellules périphériques des glandes sébacées. L'administration d'acétate de cyprotérone à des gerbilles mâles saines ou à des gerbilles castrées recevant des androgènes provoque une diminution marquée de la fonction des glandes sébacées.

Éthinylestradiol

L'éthinylœstradiol est un puissant œstrogène dont les caractéristiques sont semblables à celles de l'œstradiol. Cependant, contrairement à celui-ci, il est très efficace lorsqu'il est administré par voie orale. L'action antigonadotrope et anticonceptionnelle (p. ex. inhibition de l'ovulation, inhibition de l'implantation) de l'éthinylœstradiol administré par voie orale est de 3 à 30 fois supérieure à celle de l'œstradiol administré par la même voie.

L'éthinylœstradiol exerce également des effets semblables à ceux des autres œstrogènes sur le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides. Chez le rat, on remarque une élévation significative des taux de glycogène hépatique et de triglycérides sériques, ainsi qu'une diminution du taux de cholestérol sérique. On constate également une hausse légère, mais significative, de la masse du foie. Après un mois de traitement, les phospholipides augmentent également. L'action sur le métabolisme des lipides et des glucides peut être attribuable à une activité glucocorticoïde indirecte des œstrogènes. Il est en effet bien connu que, chez le rat, les œstrogènes stimulent les surrénales et provoquent une déplétion des corticoïdes. L'augmentation des taux de glucocorticoïdes pourrait être à l'origine de la hausse de la gluconéogenèse, accompagnée d'une glycémie à jeun élevée.

PHARMACOLOGIE HUMAINE

On a constaté que, chez la femme, l'action antiandrogénique de l'acétate de cyprotérone provoque une inhibition de l'activité des glandes sébacées et une suppression des signes d'hyperandrogénie et des autres symptômes qui lui sont associés.

L'acétate de cyprotérone est également un puissant progestatif doté de propriétés antigonadotropes. Il agit sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, provoquant une inhibition de l'augmentation de la sécrétion de LH.

TOXICOLOGIE

Éthinylœstradiol

Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Acétate de cyprotérone

Études sur la toxicité aiguë

Toxicité aiguë attribuable à l'administration d'acétate de cyprotérone associé à de l'éthinylœstradiol dans un rapport de 40:1.

Espèce	Voie orale (mg/kg)	Voie intrapéritonéale (mg/kg)	Voie sous-cutanée (mg/kg)
Souris	> 3300	> 2500	> 2500

Rat	> 2600	1400 ²	n. d.
Chien	> 1000 ¹	n. d.	n. d.

1 Aucune mortalité. Une chienne a eu des pertes sanguines vaginales.

2 Les animaux présentaient de l'apathie. L'autopsie a révélé une érosion de la muqueuse gastrique et la possibilité d'une nécrose hépatique.

n. d. : Non déterminé.

Études sur la toxicité de doses répétées

On a effectué deux études de toxicité à des doses répétées chez des groupes de rats (10/sexe/groupe) et des chiens (3/sexe/groupe) afin de déterminer les effets de l'administration quotidienne du médicament par voie orale (gavage) sur une période de 12 semaines. Les doses suivantes ont été administrées : 0,0; 0,041; 0,41; ou 4,1 mg/kg/jour d'acétate de cyprotérone associé à de l'éthinylœstradiol dans un rapport de 40:1.

Rat

Deux femelles sont mortes au cours des six premières semaines de traitement. L'autopsie n'a pas révélé de modifications macroscopiques ayant un lien avec le traitement. Chez les mâles, on a observé une diminution du gain de poids liée à la dose et attribuable à une assimilation non optimale des aliments, ainsi qu'une alopecie attribuable à l'atrophie des follicules pileux et à la réduction de leur nombre.

Chez les femelles recevant le traitement, on a remarqué une diminution de l'indice de coagulabilité liée à la dose à la 11^e semaine. Chez les mâles recevant une dose élevée, on a noté une importante diminution du nombre total de leucocytes associée à une diminution du nombre de lymphocytes, sans rapport avec la dose.

Le poids absolu et le poids relatif de la prostate et des vésicules séminales, chez les mâles, et de l'utérus, des ovaires et des surrénales, chez les femelles, ont également diminué. Aucune modification histopathologique de ces organes n'a été observée. L'examen histopathologique a révélé une hausse des lipides dans les hépatocytes périportaux et une réduction du glycogène centro-lobulaire, chez les mâles.

Chien

En général, le traitement a été bien toléré. Aucun effet ni aucun signe clinique n'ont été observés. Même si les taux de potassium sérique étaient dans les limites normales, ils ont diminué après les 8^e et 12^e semaines, en raison du traitement. Aucune mortalité n'a été signalée. On a jugé que les modifications suivantes étaient liées au traitement :

- hyperplasie de l'endomètre à toutes les doses administrées;
- légère kératinisation de la muqueuse vaginale à la dose la plus forte (4,1 mg/kg/jour);

- développement anormalement avancé des glandes mammaires à toutes les doses, chez les femelles, et aux doses moyennes et fortes, chez les mâles;
- inhibition de la spermatogenèse aux doses les plus fortes;
- augmentation du nombre de cellules dans le tissu conjonctif de l'épididyme accompagnée d'une atrophie de l'épithélium du canal épидидymaire chez les mâles recevant de fortes doses;
- inhibition du développement de la prostate aux doses moyennes et élevées;
- hyperplasie focale de la zone glomérulée de la glande surrénale associée à une atrophie des zones réticulée et fasciculée chez les mâles et les femelles recevant les doses élevées.

Carcinogénicité

Deux études de carcinogénicité ont été effectuées chez des souris et des rats recevant diverses doses d'acétate de cyprotérone (ACP) seul ou en association avec de l'éthinylœstradiol (EE2). Ces animaux ont été répartis en sept groupes composés d'un nombre égal de mâles et de femelles, comme suit :

Dose (mg/kg/jour)	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6	Groupe 7
ACP	0	0,04	0,4	2,0	0,04	0,4	2,0
EE ₂	0	0	0	0	0,001	0,01	0,05

Les substances à l'étude ont été ajoutées à la nourriture des sujets.

Souris

On a effectué une étude d'une durée de 105 semaines sur un groupe de souris afin de déterminer l'effet carcinogène de l'acétate de cyprotérone administré seul ou en association avec de l'éthinylœstradiol dans un rapport de 40:1. Les composés ont été administrés par voie orale avec la nourriture des sujets.

Durant la majeure partie de l'étude, une raréfaction des poils ou une alopecie a été observée dans les groupes recevant de fortes doses (groupes 4 et 7). Le gain pondéral a légèrement diminué chez les femelles du groupe 4 et chez les mâles et les femelles du groupe 7, par rapport aux valeurs de référence. La consommation d'aliments était semblable au sein des divers groupes.

Les phénomènes suivants, peut-être associés au traitement, ont été notés : augmentation de la fréquence des masses ou des nodules cutanés et alopecie chez les femelles des groupes 5, 6 et 7; augmentation de la taille de l'hypophyse chez les mâles et les femelles du groupe 7; masses ou nodules hépatiques ainsi que des modifications des testicules chez les souris mâles du groupe 7.

À l'examen histologique, on a observé des modifications morphologiques associées à la prise du composé, de nature proliférative (nodules hyperplasiques du foie, hypertrophie et/ou hyperplasie ou nécrose des hépatocytes chez les femelles, et atrophie de la prostate et des vésicules séminales

chez les mâles du groupe 7; hyperplasie lobulaire des glandes mammaires chez les mâles et les femelles du groupe 7) et/ou de nature néoplasique (adénomes d'origine hypophysaire chez les mâles et les femelles du groupe 7, adénocarcinomes d'origine mammaire chez les femelles du groupe 7).

Rat

De l'acétate de cyprotérone seul ou en association avec de l'éthinylœstradiol a été administré à des rats, dans leur nourriture, durant une période de 104 semaines. La posologie était la même que celle précédemment décrite.

On a constaté une raréfaction des poils ou une alopecie chez les mâles du groupe 4 et chez les mâles et les femelles du groupe 7; une baisse du poids corporel et de la consommation moyenne de nourriture chez les mâles des groupes 4, 6 et 7 et chez les femelles des groupes 6 et 7; une diminution des taux moyens d'hémoglobine et de l'hématocrite au 18e et au 24e mois, ainsi qu'une légère réduction du nombre total moyen d'érythrocytes au 24e mois chez les mâles du groupe 7. Aux 3e, 6e, 12e, 18e et 24e mois de l'étude, les taux moyens de SGOT, de SGPT et de phosphatase alcaline variaient légèrement ou étaient modérément élevés chez les animaux recevant le traitement. On a également noté une réduction du volume des urines au 18e et au 24e mois, chez les animaux traités. Au 24e mois, on a constaté une fréquence plus marquée des cataractes chez les rats du groupe 7.

On a déterminé que les lésions macroscopiques suivantes étaient associées à la prise du médicament : hausse de l'incidence des masses et des nodules sous-cutanés, changement de couleur du foie et formation de nodules hépatiques (groupes 6 et 7), atrophie des testicules, des vésicules séminales et de la prostate (groupes 4, 5, 6 et 7) et hypertrophie de l'hypophyse principalement chez les mâles (groupes 5, 6 et 7).

Des pathologies microscopiques, telles que des altérations du foie (nodules hyperplasiques, prolifération des cellules du conduit biliaire, augmentation de la pigmentation du cytoplasme de l'épithélium des sinusoides, hypertrophie ou hyperplasie des hépatocytes), ont surtout été observées chez les sujets du groupe 7. Les lésions des organes reproducteurs des mâles et des lésions rénales étaient également plus fréquentes chez les animaux de ce groupe. On a également noté une hausse de l'incidence des néoplasmes mammaires (adénomes et adénocarcinomes) chez les mâles et les femelles des groupes 6 et 7.

Mutagénicité

L'acétate de cyprotérone n'a montré aucune activité mutagène in vitro (Salmonella typhimurium) ou in vivo (test du micronoyau chez le singe).

Tératologie

Deux études visant à déterminer le potentiel d'embryotoxicité et de féminisation de l'association éthinylœstradiol (EE2)/acétate de cyprotérone (ACP) ont été menées chez le rat et le lapin. Les doses figurant au tableau ci-dessous ont été administrées :

Groupe	Dose totale (mg/kg/jour)	=	EE2 (mg/kg/jour)	+	ACP (mg/kg/jour)
1	0		0		0
2	0,041		0,001		0,04
3	0,41		0,01		0,4
4	4,1		0,1		4,0

Rat

On a administré une association d'éthinylœstradiol et d'acétate de cyprotérone par gavage à des femelles fécondées, de 6 à 15 jours après le coït, afin d'en évaluer le potentiel d'embryotoxicité et de féminisation. Après l'administration de 0,41 et de 4,1 mg/kg/jour, on a constaté une diminution légère à modérée du gain de poids corporel moyen. Il y a également eu augmentation du nombre de fœtus (29 %) portés par des femelles recevant la dose la plus forte (4,1 mg/kg/jour) qui présentaient des anomalies du squelette jugées liées au traitement. Par contre, aucun signe de féminisation n'a été observé dans les groupes à l'étude.

Lapin

On a administré une association d'éthinylœstradiol et d'acétate de cyprotérone par gavage à des lapines gravides, de 6 à 18 jours après le coït, afin d'en évaluer le potentiel d'embryotoxicité et de féminisation. Après l'administration de 0,41 et de 4,1 mg/kg/jour, une diminution variant de légère à importante du gain de poids corporel moyen chez ces lapines a été observée. Environ 85 % des embryons implantés dans l'utérus des lapines recevant la dose la plus forte (4,1 mg/kg/jour) se sont résorbés, sans laisser de traces histologiques. On a également noté une diminution du poids moyen des fœtus viables dans le groupe recevant la dose la plus élevée. Par contre, aucun signe de féminisation n'a été observé dans les groupes à l'étude.

Études spéciales

Deux études supplémentaires visant à déterminer le potentiel de féminisation d'une association d'éthinylœstradiol (EE2) et d'acétate de cyprotérone (ACP) ont été effectuées chez le rat et le lapin.

Rat

On a administré, par voie intragastrique, 0,0, 0,041, 4,1 ou 41,0 mg/kg/jour d'éthinylœstradiol associé à de l'acétate de cyprotérone (1:40) sous forme de suspension microcristalline à des groupes de cinq rates inséminées, du 13e au 20e jour suivant le coït.

Après l'administration de 0,41, de 4,1 ou de 41,0 mg/kg/jour, on a observé une féminisation liée à la dose. Dans le groupe recevant la dose la plus élevée, le taux de résorption a augmenté de façon importante et le gain de poids corporel des femelles gravides a largement diminué. On a également noté une féminisation de tous les fœtus (100 %) dans ce groupe.

De par l'action antiandrogénique de l'acétate de cyprotérone et l'action œstrogénique de l'éthinylœstradiol, cette association médicamenteuse provoque une féminisation liée à la dose chez les fœtus mâles des rates recevant 0,41 mg/kg/jour ou plus. On a déterminé que les doses seuils pouvant provoquer cet effet chez le rat se situent entre 0,041 et 0,41 mg/kg/jour.

Lapin

On a administré, par voie intragastrique, 0,0, 0,041, 0,41, 1,23, 4,1 ou 41,0 mg/kg/jour d'éthinylœstradiol associé à de l'acétate de cyprotérone (1:40) sous forme de suspension microcristalline à des groupes de cinq lapines inséminées, du 13e au 29e jour suivant le coït.

L'administration de 0,041 mg/kg/jour n'a pas provoqué la survenue de signes de toxicité chez la lapine gravide ni chez son fœtus.

L'administration de 0,41, de 1,23, de 4,1 ou de 41,0 mg/kg/jour a eu un effet embryotoxique marqué lié à la dose, qui s'est traduit par une augmentation du taux de mortalité chez les fœtus d'une même portée. Quant à l'administration de 1,23, de 4,1 ou de 41,0 mg/kg/jour, elle a provoqué une importante augmentation du nombre de résorptions fœtales, qui étaient fonction de la dose. Après l'administration de 41,0 mg/kg/jour, seules ont été notées des résorptions, ainsi qu'une absence totale de cellules fœtales.

On a également signalé une diminution liée à la dose (1,23 et 4,1 mg/kg/jour) du poids des fœtus, ainsi qu'une baisse marquée du gain de poids corporel chez les femelles gravides recevant la dose la plus élevée.

RÉFÉRENCES

1. Aydinlik S, Lachnit-Fixson U, Lehnert J. Estrogen-reduced antiandrogens. Double-blind comparative study of Diane 35 and Diane. *Fortschr Med* 1986; 104:61-64.
2. Aydinlik S, Kaufmann J, Lachnit-Fixson U, Lehnert J. Long-term therapy of signs of androgenization with a low-dosed antiandrogen-oestrogen combination: TEVA-CYPROTERONE / ETHINYL ESTRADIOL. *Clin Trial J* 1990; 27(6):392-402.
3. Barth JH, Cherry CA, Wojnarowska F, Dawber RPR. Cyproterone acetate for severe hirsutism: results of a double-blind dose-ranging study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35(1):5- 10.
4. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3):546- 50.
5. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003; 114(4):294-8.
6. Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonogestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1986; 134:29-32.
7. De Cecco L, Capitanio GL, Bertolini S, Croce S, Centonze A. Clinical and metabolic effects of a new estrogen-antiandrogen low dose combination. Dans : Schindler AE, éd. *Antiandrogen-estrogen therapy for signs of androgenization (New developments in biosciences; 3)* Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1987; 167- 173.
8. Erkkola R, Hirovonen E, Luikku J, Lumme R, Mannikko H, Aydinlik S. Ovulation inhibitors containing cyproterone acetate or desogestrel in the treatment of hyperandrogenic symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69:61-5.
9. Ernst E, Schmolzl Ch, Matrai A, Schramm W. Hemorheological effects of oral contraceptives. *Contraception* 1989; 40(5):571-80.
10. Fugere P, Percival-Smith RKL, Lussier-Cacan S, Davignon J, Farquhar D. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of acne. A comparative dose-response study of the estrogen component. *Contraception* 1990; 40(2):225-34.
11. Lidegaard, O. Absolute and attributable risk of venous thromboembolism in women on combined cyproterone acetate and ethinylestradiol. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(7):575- 577.
12. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339:b2890.

13. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, McDonough M, Lamson M, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(5):471-7.
14. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001; 161(20):2417-29.
15. Seaman, HE, de Vries CS, Farmer RDT. Venous thromboembolism associated with cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol (Dianette®): observational studies using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2004; 13:427-436.
16. Spitzer, WO. Cyproterone acetate with ethinylestradiol as a risk factor for venous thromboembolism: An epidemiological evaluation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(12):1011-8.
17. Spona J, Huber J, Schmidt JB. Ovulation inhibitory effect of SH B 902 AE (TEVA-CYPROTERONE / ETHINYL ESTRADIOL) – a new antiandrogen-estrogen combination. Dans : Schindler AE, éd. *Antiandrogen-estrogen therapy for signs of androgenization (New developments in biosciences; 3)* Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1987; 51-58.
18. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339:b2921.
19. Vermeulen A, Rubens R. Effects of cyproterone acetate plus ethinylestradiol low dose on plasma androgens and lipids in mildly hirsute or acneic young women. *Contraception* 1988; 38(4):419-28.
20. Vexiau P, Vexiau-Robert D, Martineau I, Hardy N, Villette JM, Fier J, Cathelineau G. Metabolic effect at six and twelve months of cyproterone acetate (2 mg) combined with ethinyl estradiol (35 µg) in 31 patients. *Horm Meta Res* 1990; 22:241-245.
21. Monographie de ^{Pr}Diane-®35 (Bayer Inc., Canada); No de contrôle : 201157 ; Date de révision : 16 mars 2017.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION
SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES SUR LE MÉDICAMENT

Pr CYESTRA-35

Comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol

Veuille lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **CYESTRA-35**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **CYESTRA-35**.

Mises en garde et précautions importantes

- N'utilisez pas CYESTRA-35 si vous avez ou avez déjà eu un caillot sanguin dans une ou plusieurs veines de la jambe, des poumons ou d'une autre partie du corps, ou si vous avez ou avez déjà eu une rougeur, de la douleur ou une enflure dans de telles veines.
- Il semble que le risque de caillots sanguins soit plus élevé chez les femmes qui prennent CYESTRA-35 que chez celles qui prennent des contraceptifs contenant du lévonorgestrel. Le risque de caillots sanguins associé à la prise de l'association acétate de cyprotérone/éthinylœstradiol semble comparable au risque associé aux contraceptifs à base de désogestrel ou de drospirénone. La formation de caillots sanguins peut être mortelle dans de rares cas.
- Ne prenez pas d'autres œstrogènes ou progestatifs (seuls ou en association) si vous prenez CYESTRA-35.
- Ne prenez pas CYESTRA-35 uniquement pour la contraception.
- Votre médecin vous indiquera durant combien de temps vous devez prendre CYESTRA-35. Vous devrez cesser de le prendre 3 ou 4 mois après la rémission complète de la maladie.
- Le tabagisme accroît le risque d'effets secondaires graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins, en particulier chez les femmes qui prennent CYESTRA-35 ou un autre type d'association œstroprogestative. Les femmes qui prennent CYESTRA-35 devraient s'abstenir de fumer.

Ne prenez pas CYESTRA-35 si vous suivez actuellement un traitement contre l'hépatite C par l'association ombitasvir-paritaprévir- ritonavir avec ou sans dasabuvir. En effet, la prise concomitante de ces médicaments et de CYESTRA-35 peut causer des problèmes touchant le foie, comme une augmentation des taux d'ALT, une enzyme hépatique. En général, le traitement par CYESTRA-35 peut être repris environ 2 semaines après la fin du traitement d'association contre l'hépatite C, mais il faut toujours consulter son médecin ou son pharmacien au préalable.

Pourquoi CYESTRA-35 est-il utilisé?

CYESTRA-35 est un médicament utilisé pour le traitement des femmes qui présentent une acné grave accompagnée de séborrhée ou d'hirsutisme léger. L'hirsutisme est une pousse excessive de poils sur le visage, la poitrine, l'abdomen ou les jambes. La séborrhée est un état associé à la sécrétion excessive de sébum par la peau, qui cause de la desquamation, des rougeurs et des démangeaisons.

CYESTRA-35 ne doit être utilisé que si les autres traitements ont échoué, notamment les traitements topiques et les antibiotiques oraux.

Comment CYESTRA-35 agit-il?

CYESTRA-35 réduit l'activité des glandes sébacées de la peau, glandes qui jouent un rôle important dans l'apparition de l'acné. L'utilisation de CYESTRA-35 peut entraîner la guérison ou une atténuation de l'acné après 3 à 6 mois de traitement.

Quels sont les ingrédients de CYESTRA-35 ?

CYESTRA-35 contient un progestatif appelé acétate de cyprotérone et un œstrogène appelé éthinyloestradiol.

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, lactose, povidone, stéarate de magnésium et talc.
Enrobage du comprimé : carbonate de calcium, cire, dioxyde de titane, glycérol, oxyde de fer (pigment), polyéthylène glycol, povidone, sucrose et talc.

Dans quelle forme pharmaceutique CYESTRA-35 est-il offert?

Comprimés contenant 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinyloestradiol.

Vous ne devez pas prendre CYESTRA-35 si vous présentez ou avez déjà présenté l'un des troubles suivants :

- caillots sanguins dans les jambes, les poumons, les yeux ou une autre partie du corps, ou inflammation d'une veine (thrombophlébite);
- troubles de la coagulation du sang, lesquels augmentent le risque de caillots sanguins (ou antécédents familiaux de tels troubles);
- accident vasculaire cérébral (AVC) ou mini-AVC;

- crise cardiaque, angine de poitrine ou maladie cardiaque ou coronarienne;
- maladie touchant les valves du cœur accompagnée de complications;
- hypertension non maîtrisée;
- graves migraines ou antécédents de migraines intenses entraînant des symptômes tels que troubles de la parole ou faiblesse ou engourdissement touchant n'importe quelle partie du corps;
- jaunissement des yeux ou de la peau (ictère);
- maladie du foie;
- tumeur au foie;
- hépatite C, traitée avec l'association ombitasvir-paritaprévir-ritonavir, avec ou sans dasabuvir;
- cancer connu ou soupçonné du sein, de l'utérus ou des ovaires; il peut s'agir d'un cancer œstrogénodépendant;
- trouble hormonodépendant connu ou soupçonné;
- grave diabète associé à des troubles vasculaires;
- saignement vaginal inhabituel sans cause connue;
- perte de la vue causée par une maladie des vaisseaux sanguins des yeux;
- surdité qui s'est aggravée pendant une grossesse;
- utilisation d'une association œstroprogestative ou d'un œstrogène ou d'un progestatif seuls;
- grossesse en cours ou soupçonnée;
- allaitement; CYESTRA-35 se retrouve dans le lait maternel et peut en réduire la qualité et la quantité.
- allergie à l'acétate de cyprotérone, à l'éthinylœstradiol ou à tout autre ingrédient de CYESTRA-35.

Pour éviter d'avoir des effets secondaires et vous assurer de bien utiliser ce médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CYESTRA-35. Informez-le de tous vos troubles ou problèmes de santé, et plus particulièrement des circonstances ci-dessous.

- Vous êtes fumeuse.
- Vous fumez plus de 15 cigarettes par jour et avez plus de 35 ans. Si tel est le cas, votre médecin pourrait choisir un autre traitement pour vous.
- Vous avez un excès de poids.
- Vous avez déjà eu une maladie affectant les seins (p. ex. bosses dans les seins) ou avez des antécédents familiaux de cancer du sein.
- Un membre de votre famille immédiate a déjà eu un caillot sanguin (dans les jambes, les poumons ou une autre partie du corps), une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral tôt dans sa vie.
- Vous souffrez d'hypertension ou avez des antécédents familiaux d'hypertension.
- Vous avez un taux de cholestérol élevé ou un membre de votre famille immédiate a déjà eu des taux de cholestérol ou de triglycérides (matières grasses) élevés dans le sang.
- Vous souffrez de diabète ou avez des antécédents familiaux de diabète.
- Vous souffrez de migraines (maux de tête accompagnés de symptômes tels que troubles de la vue ou nausées).

- Vous avez une maladie du cœur ou des reins.
- Vous avez des antécédents de maladie du foie.
- Vous avez des antécédents de jaunisse (jaunissement de la peau ou des yeux), surtout pendant une grossesse.
- Vous avez des antécédents de convulsions/d'épilepsie.
- Vous souffrez d'asthme ou avez de la difficulté à respirer.
- Vous souffrez de rétention d'eau (p. ex. enflure de la partie inférieure des jambes).
- Vous avez des antécédents de dépression (humeur triste persistante).
- Vous portez des lentilles cornéennes. Si tel est le cas et que votre vue change ou que vous ne tolérez plus le port de lentilles comme avant, consultez un ophtalmologiste. Un arrêt temporaire ou permanent du port de lentille doit être envisagé.
- Vous êtes myope ou présentez un astigmatisme. Les associations œstroprogestatives peuvent aggraver ces problèmes, surtout chez les femmes qui ont des antécédents familiaux de myopie.
- Vous avez des fibromes utérins (tumeurs non cancéreuses de l'utérus).
- Vous souffrez de lupus érythémateux disséminé, maladie dans laquelle le système immunitaire s'attaque aux organes et tissus de l'organisme. Chez certaines femmes, l'utilisation d'une association œstroprogestative peut aggraver les douleurs articulaires et musculaires.
- Vous souffrez d'une maladie inflammatoire intestinale, telle que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse.
- Vous pourriez être enceinte ou vous allaitez.
- Vous souffrez d'un problème quelconque des valves cardiaques et/ou avez un rythme cardiaque irrégulier.
- Vous avez des taches cutanées brun doré, parfois appelées taches de grossesse, surtout sur le visage (chloasma). Le cas échéant, évitez de vous exposer directement au soleil ou aux rayons ultraviolets.
- Vous souffrez du syndrome des ovaires polykystiques (en présence duquel de nombreux petits kystes se forment sur les ovaires et peuvent causer des saignements menstruels irréguliers, la stérilité, une acné ou une pousse excessive de poils; ce trouble peut accroître le risque de caillots sanguins).
- On vous a appris que vous souffrez d'un trouble appelé œdème de Quincke héréditaire ou vous avez déjà présenté une enflure dans certaines parties du corps comme les mains, les pieds, le visage ou les voies respiratoires.
- Vos règles sont peu abondantes ou irrégulières.
- Vous devez subir un examen de laboratoire ou une chirurgie. En pareil cas, le médecin vous indiquera de cesser de prendre CYESTRA-35 quatre semaines avant la chirurgie. Après la chirurgie, vous devrez attendre la fin d'un cycle menstruel complet avant de recommencer à prendre CYESTRA-35.

Autres mises en garde

CYESTRA-35 ne doit pas être pris uniquement pour la contraception. Toutefois, pris de manière appropriée, ce médicament constitue une méthode de contraception fiable. Vous ne devez pas utiliser d'autres méthodes de contraception hormonale pendant le traitement par CYESTRA-35.

Si vous oubliez une dose, utilisez une méthode de contraception non hormonale pour prévenir la grossesse.

NE PRENEZ PAS CYESTRA-35 si vous êtes obèse et souffrez d'hypertension ou de diabète, car cette association médicamenteuse est particulièrement dangereuse en présence de ces troubles. Le médecin vous prescrira un médicament différent contre l'acné.

CYESTRA-35 ne doit être utilisé chez les femmes de plus de 35 ans que dans des circonstances exceptionnelles. Si tel est votre cas, vous devrez évaluer avec votre médecin si les avantages l'emportent sur les risques. De plus, vous devez savoir que le risque d'effets secondaires graves augmente passé 35 ans. Vous devrez donc prendre CYESTRA-35 moins longtemps et consulter votre médecin plus souvent. Vous devriez également vous abstenir de fumer.

Cancer du sein

Le cancer du sein peut menacer le pronostic vital, voire causer le décès.

Les facteurs suivants augmentent le risque de cancer du sein :

- vieillissement
- antécédents familiaux marqués de cancer du sein (mère ou sœur)
- obésité
- nulliparité (le fait de ne jamais avoir eu d'enfants)
- première grossesse à terme tardive
- utilisation d'une association œstroprogestative telle que CYESTRA-35 pendant plus de huit ans
- utilisation d'une association œstroprogestative tôt dans la vie.

Le risque de tumeur mammaire diminue graduellement une fois interrompue la prise d'un contraceptif combiné.

Un examen annuel des seins par un professionnel de la santé est recommandé. Informez-vous auprès de votre médecin sur l'auto-examen des seins. Si vous découvrez une bosse ou une masse nouvelle, faites-le-lui savoir immédiatement.

Cancer du foie

Le cancer du foie peut menacer le pronostic vital, voire causer le décès.

Diverses tumeurs, causées par le cancer ou non, peuvent survenir et entraîner des hémorragies internes menaçant le pronostic vital. Par conséquent, si vous éprouvez une douleur abdominale intense ou sentez la présence d'une bosse dans l'abdomen, communiquez sans tarder avec votre médecin.

Grossesse

Vous NE DEVEZ PAS prendre CYESTRA-35 si vous êtes enceinte ou croyez l'être, car non seulement ce médicament n'interrompra pas la grossesse, mais en outre, il pourrait nuire au

développement normal du bébé. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par CYESTRA-35, cessez immédiatement de le prendre et communiquez avec votre médecin.

Emploi après une grossesse, une fausse-couche ou un avortement

Avant de prendre CYESTRA-35 après un accouchement, une fausse-couche ou un avortement, consultez votre médecin.

Grossesse après l'interruption d'un traitement par CYESTRA-35

Si vous désirez devenir enceinte, adressez-vous à votre médecin. Il pourrait vous recommander d'interrompre le traitement par CYESTRA-35 et d'attendre d'avoir eu au moins un cycle menstruel avant de tenter de devenir enceinte. Pour plus amples informations à ce sujet et pour savoir quelle méthode de contraception utiliser entre-temps, consultez votre médecin.

Mentionnez à tous les professionnels de la santé que vous consultez quels sont les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de CYESTRA-35 ou d'autres médicaments, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Certains médicaments peuvent interagir avec CYESTRA-35 et en réduire ainsi l'efficacité contraceptive ou causer des saignements vaginaux inattendus. Les professionnels de la santé peuvent vous dire si vous devez utiliser une autre méthode de contraception durant la période au cours de laquelle vous prenez un autre médicament et, le cas échéant, pendant combien de temps.

Les agents ci-dessous peuvent interagir avec CYESTRA-35 :

- Antiépileptiques (p. ex. carbamazépine, éthosuximide, lamotrigine, phénobarbital, phénytoïne, primidone)
- Antituberculeux (p. ex. rifampine)
- Antirétroviraux contre le VIH (p. ex. névirapine, ritonavir)
- Médicaments utilisés pour traiter les infections par le virus de l'hépatite C (p. ex. bocéprévir, télaprévir)
- Association ombitasvir-paritaprévir-ritonavir avec ou sans dasabuvir (pour le traitement de l'hépatite C)
- Antibiotiques (agents utilisés pour le traitement des infections bactériennes), tels que pénicillines, tétracyclines, ampicilline, cotrimoxazole, chloramphénicol, métronidazole, néomycine, nitrofurantoïne, sulfamides et troléandomycine
- Antifongiques (agents utilisés pour le traitement des infections fongiques) (griséofulvine)
- Anticoagulants (médicaments servant à fluidifier le sang)
- Antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthyldopa, bêtabloquants)
- Antidiabétiques et insuline (agents utilisés pour le traitement du diabète)
- Antipyrétiques (p. ex. acétaminophène, antipyrine, AAS)
- Prednisone
- Antihypercholestérolémiant (agents utilisés pour réduire les taux de cholestérol, p. ex. clofibrate)

- Sédatifs et hypnotiques (p. ex. barbituriques, benzodiazépines, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate)
- Antiacides (médicaments utilisés pour traiter les malaises gastriques ou brûlures d'estomac, et qui doivent être pris deux heures avant ou deux heures après TEVA-CYPROTERONE / ETHINYL ESTRADIOL)
- Médicaments utilisés pour traiter les allergies (p. ex. antihistaminiques)
- Médicaments utilisés pour traiter la douleur (p. ex. analgésiques)
- Médicaments utilisés pour traiter les migraines (p. ex. préparations antimigraineuses)
- Médicaments utilisés pour traiter l'humeur triste (p. ex. clomipramine)
- Médicaments utilisés pour traiter les hémorragies chez certaines personnes (p. ex. acide aminocaproïque)
- Médicaments utilisés pour arrêter le travail avant terme (p. ex. bêtamimétiques)
- Médicaments utilisés pour traiter la schizophrénie (p. ex. tranquillisants dérivés de la phénothiazine)
- Médicaments utilisés pour traiter les symptômes d'obstruction des voies respiratoires (p. ex. théophylline)
- Vitamine E, vitamine C, vitamine B12, acide folique
- Millepertuis (herbe médicinale employée principalement pour le traitement de la dépression)
- Alcool
- Caféine

Comment faut-il prendre TEVA-CYPROTERONE / ETHINYL ESTRADIOL?

CYESTRA-35 ne doit être pris que sur l'avis de votre médecin. Il est important que vous preniez les comprimés conformément à ses directives, sans quoi leur effet contraceptif pourrait diminuer et vous pourriez devenir enceinte. Il se peut aussi que votre médecin vous dise d'utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant que vous prenez CYESTRA-35.

Dose habituelle

Prenez un comprimé à peu près à la même heure chaque jour pendant 21 jours. Avalez-le entier avec un peu de liquide. Finissez la plaquette, puis ne prenez plus de comprimé pendant les 7 jours qui suivent.

Vous NE DEVEZ PAS passer plus de 7 jours sans prendre de comprimés.

À quel moment faut-il entamer la première plaquette de comprimés?

Commencez à prendre les comprimés le premier jour de vos règles. Prenez le comprimé qui correspond à ce jour de la semaine. Par exemple, si vos règles commencent un vendredi, prenez le comprimé marqué « Ven ».

Règles ou légers saignements inattendus

Au cours du mois, si des règles « inattendues » surviennent pendant les trois semaines où vous prenez les comprimés CYESTRA-35, continuez à prendre les comprimés. Les légers saignements cessent en général d'eux-mêmes. Par contre, s'ils sont abondants ou ressemblent à des saignements menstruels, consultez votre médecin. Plusieurs femmes ont de légers saignements ou peuvent avoir des nausées au cours des trois premiers mois du traitement par CYESTRA-35. Si vous avez mal au cœur, ne mettez pas fin au traitement. En général, les symptômes disparaissent d'eux-mêmes. En cas contraire cependant, adressez-vous à votre médecin ou à un professionnel de la clinique.

Une fois la plaquette terminée

Pendant les 7 jours où vous ne prenez aucun comprimé, vous devriez avoir de nouveau vos règles, en général 2 à 4 jours après la prise du dernier comprimé.

À quel moment faut-il entamer la deuxième plaquette et les suivantes?

Le premier comprimé de la plaquette suivante doit toujours être pris le même jour de la semaine que celui où vous avez commencé à prendre les comprimés CYESTRA-35. Prenez ce comprimé comme prévu, que vos règles aient cessé ou non.

Absence de règles

Si vous n'avez pas de saignements pendant les 7 jours où vous ne prenez pas de comprimés, n'entamez pas de nouvelle plaquette de comprimés CYESTRA-35. Consultez votre médecin pour vous assurer que vous n'êtes pas enceinte. Pour prévenir la grossesse, vous devrez utiliser une méthode de contraception non hormonale.

Durée du traitement

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez continuer à prendre CYESTRA-35. La durée du traitement dépend de la gravité des symptômes et de leur réponse au traitement. En général, il faut mettre fin au traitement trois ou quatre cycles après la disparition complète des signes.

Reprise du traitement par CYESTRA-35

Si les symptômes réapparaissent dans les semaines ou les mois qui suivent l'arrêt du traitement par CYESTRA-35, le médecin pourrait vous enjoindre de reprendre le traitement. Suivez toujours ses conseils. Si vous avez cessé de prendre CYESTRA-35 depuis plus de quatre semaines, le risque de caillots sanguins sera plus élevé.

Surdosage

Les symptômes possibles d'un surdosage comprennent des nausées, des vomissements et des saignements de retrait. En cas de prise accidentelle du produit, ces symptômes peuvent même se produire chez des jeunes filles qui n'ont pas eu leurs premières règles.

Si vous pensez avoir pris une dose excessive de CYESTRA-35, communiquez immédiatement avec votre médecin, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison régional, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Dose oubliée

Que faire si vous oubliez de prendre des comprimés?

Si vous oubliez de prendre un comprimé à un moment quelconque du cycle, vous pourriez devenir enceinte. Le risque de grossesse est plus élevé:

- si vous entamez une plaquette plus tard que prévu;
- si vous oubliez de prendre des comprimés peu après avoir entamé une plaquette ou lorsque la plaquette est presque terminée.

Si vous oubliez de prendre un comprimé à l'heure habituelle, vous devez le prendre dans les 12 heures qui suivent. S'il s'est écoulé plus de 12 heures depuis votre oubli, jetez le comprimé oublié. Continuez à prendre les comprimés restants à l'heure habituelle, afin de ne pas avoir vos règles trop tôt. Pour éviter la grossesse, vous devrez utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant ce cycle.

Remarque : Le risque de grossesse est particulièrement élevé si :

- vous ne prenez pas régulièrement les comprimés CYESTRA-35;
- vous vomissez ou avez de problèmes intestinaux accompagnés de diarrhée;
- vous souffrez d'un trouble très rare du métabolisme;
- vous prenez certains autres médicaments en même temps que CYESTRA-35.

En cas de vomissements ou de diarrhée, vous devez continuer à prendre les comprimés restants. Pour ne pas devenir enceinte, vous devrez aussi utiliser une méthode de contraception non hormonale durant le reste du cycle.

Quels sont les effets secondaires possibles de CYESTRA-35?

La liste des effets secondaires possibles de CYESTRA-35 présentée ci-dessous n'est pas exhaustive. Si vous avez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre médecin. Veuillez aussi consulter l'encadré « Mises en garde et précautions importantes ».

Les manifestations suivantes sont quelques-uns des effets secondaires qui peuvent survenir chez les femmes qui prennent CYESTRA-35 ou une autre association œstroprogestative :

- nausées et vomissements
- douleurs pendant les règles
- symptômes semblables à ceux que vous pouvez ressentir avant vos règles, tels que changements de l'humeur ou irritabilité

- variation de la libido
- sensibilité, modifications, augmentation du volume ou sécrétion des seins
- baisse de la production de lait chez les femmes qui allaitent
- maux de tête, étourdissements
- nervosité
- apparition de taches brun doré sur le visage (chloasma)
- augmentation ou diminution du poids et de l'appétit
- écoulement nasal, congestion nasale ou éternuements (rhinite)
- col de l'utérus (ouverture de l'utérus) altéré par la croissance de tissu ou produisant des sécrétions vaginales
- difficulté à devenir enceinte après l'arrêt du traitement

CYESTRA-35 peut perturber les résultats des analyses de sang, du test de Papanicolaou, de l'examen des seins et des analyses d'urine. Votre médecin décidera du moment opportun pour faire ces tests et analyses, et il en interprétera les résultats.

Consultez votre médecin 3 mois ou moins après votre examen initial, puis à intervalles réguliers par la suite.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Caillot sanguin dans la jambe (thrombose veineuse profonde) : sensation de chaleur, enflure ou douleur dans la jambe, surtout lors de la marche ou de la station verticale. La peau de la jambe peut être rouge ou avoir changé de couleur.			√
Cancer ou tumeur du foie: douleur abdominale intense, nausées, vomissements ou bosse dans l'abdomen		√	
Cancer du sein : bosses dans les seins		√	
Crise cardiaque : douleur, constriction ou oppression thoracique qui s'aggrave progressivement. Douleur irradiant dans le bras, la mâchoire ou le dos. Difficulté à respirer, anxiété et transpiration. Battements cardiaques rapides ou irréguliers. Malaises gastriques ou brûlures d'estomac,			√

sensation d'étouffement, nausées et vomissements. Étourdissements et faiblesse.			
Hypertension : maux de tête, troubles de la vue, nausées et vomissements.			√
Réaction allergique : démangeaisons affectant tout le corps ou éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
Dépression : humeur triste persistante. Si vous avez des antécédents de dépression, ces médicaments peuvent aggraver votre dépression			√
Caillot sanguin dans les poumons (embolie pulmonaire) : douleur thoracique vive qui peut s'intensifier lors d'une inspiration profonde, toux avec expectoration de sang, essoufflement soudain ou respiration rapide. Anxiété, étourdissements, battements cardiaques rapides ou irréguliers.			√
Caillot sanguin dans un œil : Perte de la vue, partielle ou complète, soudaine.			√
Accident vasculaire cérébral ou caillot sanguin dans le cerveau : mal de tête intense soudain, vomissements, confusion, perte d'équilibre ou de coordination, difficulté soudaine à marcher, étourdissements, évanouissement avec ou sans convulsions, troubles de la vue, de la parole ou de la compréhension, faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe, surtout d'un seul côté du corps.			√
Saignements vaginaux inattendus ou irréguliers, absence de règles ou saignements entre les règles, surtout en présence de sécrétions mammaires.		√	
CÈdème : enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds, du visage ou des voies respiratoires.		√	
Jaunisse ou hépatite : jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.			√
Autres signes de caillot sanguin : douleur soudaine, enflure et léger bleuissement des			√

mains ou des pieds; douleur abdominale intense soudaine.			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Maux de tête intenses ou aggravation des migraines			√
Calculs biliaires : Les crises surviennent souvent après un repas riche en matières grasses et peuvent causer une douleur intense dans la partie supérieure de l'abdomen, des nausées et des vomissements.	√		
Crampes et ballonnement abdominaux	√		
Augmentation de la taille de léiomyomes utérins (tumeurs non cancéreuses de la paroi de l'utérus) : intensification des douleurs abdominales et augmentation des saignements vaginaux.	√		
Diminution de la tolérance aux glucides (augmentation des taux de sucre dans le sang chez les diabétiques ou chez les personnes qui pourraient le devenir) : besoin fréquent d'uriner, augmentation de la soif et de la faim.	√		
Infection vaginale à levures, vaginite (inflammation du vagin) : démangeaisons, sensation de brûlure ou pertes vaginales.		√	
Diminution de la tolérance aux lentilles cornéennes, modification de la forme de la cornée, cataractes (vue brouillée), névrite optique (douleur aux yeux ou altération de la vue).	√		
Chorée : mouvements anormaux ou involontaires des bras ou des jambes.		√	
Syndrome évoquant une cystite (infection de la vessie) : besoin fréquent ou urgent d'uriner, douleurs ou brûlures lors de la miction, urine malodorante, trouble ou sanglante.		√	
Hirsutisme : pousse excessive de poils sur le visage, la poitrine, l'abdomen ou les jambes.	√		
Chute des cheveux	√		
Érythème polymorphe : Réaction cutanée causant des éruptions cutanées ou des bosses rouges.	√		
Érythème noueux : trouble cutané causant des bosses rougeâtres douloureuses, en général sur les jambes.	√		

Éruption hémorragique (saignement sous-cutané) : taches ou plaques rouges ou violacées.	√		
Porphyrie (maladie qui modifie la fonction du sang) : confusion, douleurs abdominales intenses, palpitations, difficulté à respirer ou urine rouge ou brune.	√		
Altération de la fonction rénale : confusion mentale, fatigue, crampes musculaires, besoin plus fréquent d'uriner, enflure des chevilles ou des pieds.		√	
Phénomène de Raynaud (réduction du débit sanguin) : décoloration des doigts ou des orteils.	√		
Troubles auditifs : modifications de l'ouïe.		√	
Syndrome hémolytique et urémique (dégradation anormale des globules rouges pouvant causer une obstruction des reins) : diarrhée ou urine sanglantes, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, confusion, ou enflure du visage, des mains ou des pieds.		√	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : nausées, vomissements ou douleur abdominale.		√	

Si vous ressentez un symptôme incommodant ou avez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui gêne vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

Conservez ce médicament à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) et à l'abri de la lumière.

Rangez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour contribuer à protéger l'environnement, ne jetez pas les médicaments dont vous n'avez plus besoin dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez plutôt à votre pharmacien comment en disposer.

Pour de plus amples renseignements au sujet de CYESTRA-35:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les renseignements destinés aux patientes sur ce médicament, en visitant le site Web de Santé Canada (www.hc-sc.gc.ca) ou celui du fabricant <http://www.paladinlabs.com> ou en contactant Laboratoires Paladin au 1-888-867-7426.

Ce dépliant a été rédigé par :

Laboratoires Paladin
100 Boul. Alexis Nihon, Suite 600
St-Laurent, Québec
H4M 2P2

Date de préparation:
17 janvier 2019