

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **CYESTRA[®]-35**

Comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol

2 mg/0,035 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Traitement de l'acné

Paladin Labs Inc
100 Alexis Nihon Blvd, Suite 600
St-Laurent, Quebec
H4M 2P2

Date de révision:
14 mars 2016

Version : 5.0

N° de contrôle de la présentation : 192373

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
Pr CYESTRA®-35
Comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol
CLASSE THÉRAPEUTIQUE
Traitement de l'acné

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'acétate de cyprotérone et l'éthinylœstradiol est une association œstroantiandrogénique indiquée dans le traitement des problèmes dermatologiques androgéno-dépendants 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-hypophysaire-ovarien. La fraction œstrogénique (éthinylœstradiol) des comprimés d'acétate de cyprotérone et l'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.

Lorsque un comprimé d'acétate de cyprotérone et l'éthinylœstradiol est administré par voie orale, ses 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.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CYESTRA-35 (acétate de cyprotérone et éthinylœstradiol) est indiqué chez la femme atteinte d'une acné grave, et 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.

1. Comme toutes les associations œstroprogestatives, CYESTRA-35 est contre-indiqué chez les femmes qui ont ou qui ont déjà eu une thrombophlébite ou des troubles thromboemboliques.
2. Il semble que les femmes qui utilisent CYESTRA-35 soient davantage exposées au risque d'accidents thromboemboliques veineux que celles qui prennent des contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel. Le risque d'accidents thromboemboliques veineux associé à la combinaison acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol semble être similaire à celui associé aux contraceptifs oraux combinés contenant du désogestrel ou de la drospirénone. Pendant le traitement par CYESTRA-35, les patientes ne doivent pas prendre de progestatifs ou d'œstrogènes.
3. Il **ne faut pas** prescrire CYESTRA-35 uniquement pour son action contraceptive.
4. Pendant le traitement par CYESTRA-35, les patientes ne doivent pas prendre d'œstrogènes ni de progestatifs.
5. La nécessité de poursuivre le traitement par CYESTRA-35 doit être évaluée périodiquement par le médecin traitant. Il faut cesser de prendre CYESTRA-35 trois ou quatre cycles après la disparition des symptômes.

CONTRE-INDICATIONS

1. Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques.
2. Épisode actuel ou antécédents d'affections cérébrovasculaires.
3. Antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie, ou maladie active.
4. Affection hépatique évolutive.
5. Antécédents de tumeurs hépatiques ou tumeurs hépatiques actives bénignes ou malignes.
6. Antécédents d'ictère cholestatique.
7. Cancer du sein diagnostiqué ou présumé.
8. Néoplasie œstrogéno-dépendante avérée ou présumée.
9. Saignement vaginal anormal d'étiologie indéterminée.
10. Toute lésion oculaire attribuable à une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel.
11. Prise concomitante d'une autre association œstroprogestative ou d'une monothérapie œstrogénique ou progestative.
12. Grossesse confirmée ou présumée.
13. Diabète grave provoquant des changements vasculaires.
14. Antécédents d'otospongiose (otosclérose) s'aggravant durant la grossesse.
15. Hypersensibilité à l'une des composantes de CYESTRA-35.

MISES EN GARDE

1. Facteurs prédisposant 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.

Le tabagisme augmente le risque d'effets secondaires graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins chez les utilisatrices de CYESTRA-35. Ce risque augmente avec l'âge et le nombre de cigarettes fumées (15 cigarettes ou plus par jour), et devient plus important chez les femmes de plus de 35 ans. Les femmes qui prennent ce produit ne devraient pas fumer.

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.

L'utilisation de CYESTRA-35, comme de toute association œstroprogestative, est associée 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 de 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.

Entre 1998, année du lancement sur le marché, et 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 groupes 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/éthinylœstradiol 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'éthinylœstradiol) 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.

De rarissimes cas de thrombose touchant d'autres vaisseaux sanguins (p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétinienne) 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'éthinylœstradiol) est d'environ un à trois 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.

Les utilisatrices de CYESTRA-35 sont susceptibles de comprendre les femmes chez qui il y a une augmentation inhérente du risque cardiovasculaire, dont celui associé au syndrome des ovaires polykystiques. Les femmes atteintes d'affections androgéno-dépendantes (par ex. acné grave ou hirsutisme) peuvent aussi présenter un risque de maladie cardiovasculaire intrinsèquement plus élevé.

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.

Présents ensemble, l'obésité, l'hypertension et le diabète sont particulièrement dangereux pour les femmes qui prennent CYESTRA-35. Il faut donc choisir un autre traitement contre l'acné si la patiente présente ces troubles simultanément.

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'hyperhomocystéïnémie, le déficit en antithrombine III, le déficit en protéine C, le déficit en protéine S et la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, 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).

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

A. Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, trouble cérébrovasculaire, ischémie myocardique, thrombose mésentérique et thrombose rétinienne.

B. 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 PRÉCAUTIONS.

C. Troubles visuels - partiels ou totaux.

D. Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.

E. Céphalée intense d'étiologie indéterminée ou aggravation des migraines.

F. Survenue d'une jaunisse ou d'une hépatite.

G. Démangeaisons sur tout le corps.

H. Importante hausse de la tension artérielle.

I. Survenue d'une grave dépression.

J. 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.

3. 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.
4. Il n'est pas recommandé de prendre une association œstroprogestative durant l'allaitement, parce que les constituants hormonaux sont excrétés dans le lait maternel et peuvent en réduire la qualité et la quantité. On ne connaît pas les effets à long terme sur le développement de l'enfant.
5. Ce médicament peut provoquer une rétention hydrique. Les femmes atteintes d'épilepsie, d'asthme ou de dysfonctionnement cardiaque ou rénal doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.
6. Les tests de génotoxicité de première ligne reconnus auxquels l'acétate de cyprotérone a été soumis ont donné des résultats négatifs. 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 prénéoplasiques, 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.

PRÉCAUTIONS

1) 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.

2) Fonction hépatique

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. 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.

Insuffisance hépatique

Chez les femmes souffrant d'une hépatopathie grave, la combinaison acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol est contre-indiquée tant et aussi longtemps que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas retournés à la normale. Voir également **CONTRE-INDICATIONS**.

3) 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.

4) 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.

5) 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 examinées plus fréquemment.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) Sein

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

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.

11) 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.

12) 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.

13) Âge

Enfants

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

Personnes âgées

Sans objet. La combinaison acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol 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.

14) Troubles affectifs

Les patientes ayant des antécédents de troubles affectifs, surtout de dépression, peuvent être plus sujettes aux récurrences lorsqu'elles prennent une association œstroprogestative. En cas de récurrence 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.

15) 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.

A. Fonction hépatique

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

B. Coagulation

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

C. Fonction thyroïdienne

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.

D. Lipoprotéines

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

E. 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.

16) 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.

17) Retour de la fécondité

Après l'arrêt du traitement, la femme devrait attendre au moins jusqu'à une première menstruation normale avant de chercher à devenir enceinte, afin que la date de la conception puisse être établie. Dans l'intervalle, elle devrait utiliser une autre méthode de contraception.

18) 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.

19) 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.

20) Interactions médicamenteuses

L'usage concomitant d'une association œstroprogestative et d'autres médicaments peut modifier la réponse à l'un 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 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.

21) Grossesse

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. Au cours des essais sur les animaux, on a remarqué une féminisation des fœtus mâles attribuable à l'action antiandrogénique de CYESTRA-35. Une telle féminisation pourrait peut-être se produire chez l'être humain.

22) Système immunitaire

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.

Tableau 1 – Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol, et d'augmenter l'incidence des métrorragies.

Classe	Médicament	Mécanisme présumé
Anticonvulsivants	Carbamazépine Éthosuximide Phénobarbital Phénytoïne Primidone Lamotrigine	Induction des enzymes microsomiales hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la fixation des progestatifs et de l'éthinylœstradiol à la SHBG.
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 entéro-hépatique.
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.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomiales hépatiques.
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs*.
Agents divers	Phénylbutazone Antihistaminiques Analgésiques Antimigraigneux Vitamine E	Réduction de l'efficacité des associations œstroprogestatives signalée, mais non confirmée.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomiales hépatiques.
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	Pas encore confirmé.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	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 prendre 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	Hypoglycémiant 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 méthildopa	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'arrêt de 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	Opposition de l'action hypocholestérolémiante; 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 anti acnéique

Classe	Médicament	Modification	Traitement proposé
Cyclosporine		Augmentation possible des concentrations de cyclosporine; possible hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il se peut qu'on doive diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		Altération du métabolisme des folates signalée.	Il peut être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou d'administrer un supplément.
Mépidéridine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC due à la diminution du métabolisme de la mépidéridine.	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 Lorazépam Oxazépam Diazépam	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Toutes	Réduction de l'oxydation et effet toxique possible.	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (et peut-être d'autres agents de ce type)	Augmentation des effets secondaires (dépression).	Utiliser avec prudence.
Vitamine B ₁₂		Réduction des concentrations sériques de vitamine B ₁₂ signalée.	Il peut être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou d'administrer un supplément.

L'administration orale d'associations œstroprogestatives d'une part, et de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH/VHC (p. ex. le ritonavir, télaprévir, bocéprévir) ou 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. 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.

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

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

- thrombophlébite;
- thromboembolie artérielle;
- embolie pulmonaire;
- thrombose mésentérique;
- lésions neuro-oculaires (p. ex. thrombose rétinienne et névrite optique);
- infarctus du myocarde;
- thrombose cérébrale;
- hémorragie cérébrale;
- hypertension;
- tumeurs hépatiques;
- affection de la vésicule biliaire;
- malformations congénitales.

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 :

- symptômes gastro-intestinaux (p. ex. crampes abdominales et ballonnements);
- métrorragie;
- microrragie;
- modification du flux menstruel;
- dysménorrhée;
- aménorrhée pendant et après le traitement;
- infertilité temporaire après l'arrêt du traitement;
- œdème;
- chloasma ou mélasme pouvant persister;
- changements touchant les seins (sensibilité, augmentation de volume, sécrétions);
- variation du poids corporel (augmentation ou diminution);
- modification de l'érosion et des sécrétions cervicales;
- hyperplasie endocervicale;
- diminution possible de la quantité de lait maternel, lorsque le traitement est commencé immédiatement après l'accouchement;
- ictère cholestatique;

- migraine;
- augmentation de la taille d'un léiomyome utérin;
- éruptions cutanées (allergies);
- dépression;
- diminution de la tolérance aux glucides;
- candidose vaginale;
- symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel;
- intolérance aux lentilles cornéennes;
- accentuation de la courbure de la cornée;
- cataractes;
- névrite optique;
- thrombose rétinienne;
- modification de la libido;
- chorée;
- modification de l'appétit;
- pseudo-infection cystique;
- rhinite;
- céphalées;
- nervosité;
- étourdissements;
- hirsutisme;
- alopécie;
- érythème polymorphe;
- érythème noueux;
- éruptions hémorragiques;
- vaginite;
- porphyrie;
- insuffisance rénale;
- phénomène de Raynaud;
- troubles auditifs;
- syndrome hémolytique et urémique;
- pancréatite.

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.

Réactions indésirables au médicament au cours des études cliniques.

Dans des études auxquelles ont participé 1 563 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 CYCLES¹	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 :

Appareil 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.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE AIGU

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

Aucun surdosage des comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylœstradiol n'a été signalé. 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.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Il ne faut pas prescrire CYESTRA-35 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.

CYESTRA-35 est offert en plaquettes alvéolées de 21 comprimés; chaque comprimé contient 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylœstradiol.

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.

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 général, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant plusieurs mois, car il faut au moins trois mois avant que l'on puisse

observer une amélioration. La nécessité de poursuivre le traitement par CYESTRA-35 doit être évaluée périodiquement par le médecin traitant. Il faut cesser le traitement par CYESTRA-35 trois ou quatre cycles après la disparition des symptômes. Le traitement par la combinaison acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol 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).

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.

Renseignements particuliers concernant l'administration

Il est recommandé de prendre CYESTRA-35 à la même heure tous les jours. La prise irrégulière des comprimés, des vomissements, des affections intestinales accompagnées de diarrhée, certains troubles métaboliques rares ou l'utilisation concomitante de certaines préparations médicamenteuses durant une période prolongée peuvent altérer l'action contraceptive du produit (voir Interactions médicamenteuses sous PRÉCAUTIONS).

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.

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, qui commanderait l'arrêt immédiat du traitement par CYESTRA-35.

Utilisation de la plaquette alvéolée : 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'avalier entier, avec une boisson. On doit également lui indiquer de prendre ses comprimés à la même heure chaque jour.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

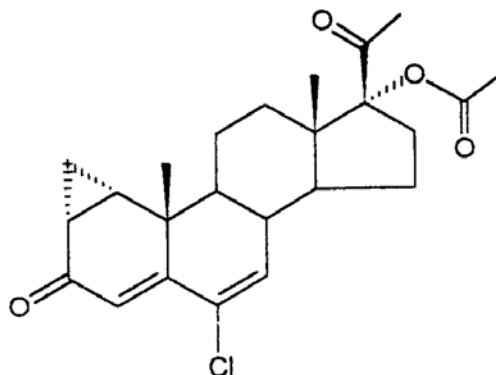
Dénomination commune : Acétate de cyprotérone (DCI)

Acétate de cyprotérone :

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 développée :



Formule moléculaire : $C_{24}H_{29}ClO_4$

Masse moléculaire : 416,9

Description : 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.

Substance médicamenteuse

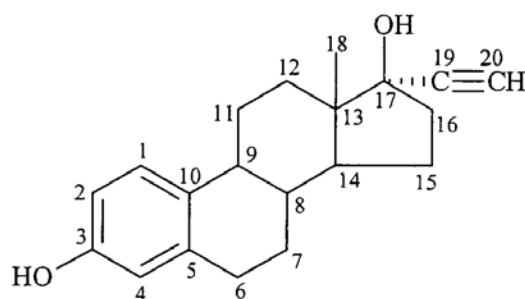
Dénomination commune : Éthinylœstradiol (USP)

Éthinylœstradiol :

(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 développée :



Masse moléculaire : C₂₀H₂₄O₂

Poids moléculaire : 296,41

Description : 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.

Composition :

Chaque comprimé renferme 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylœstradiol.

Ingédients 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.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Conserver les comprimés à la température ambiante (15 °C-30 °C) et à l'abri de la lumière.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

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

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

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 de 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 cyprotérone/éthinyloestradiol à 21 femmes adultes en bonne santé et à jeun.

Cyprotérone (2 × 2 mg/0,035 mg d'acétate de cyprotérone 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 cyprotérone 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.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS À LA PATIENTE

DÉPLIANT DE CONDITIONNEMENT

Comprimés CYESTRA-35

Traitement de l'acné

Composition

CYESTRA-35 est une préparation contenant deux hormones sexuelles, l'acétate de cyprotérone et l'éthinylœstradiol, dans une proportion précise. Chaque comprimé contient 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylœstradiol. CYESTRA-35 renferme les ingrédients non-médicinaux suivants : amidon de maïs, carbonate de calcium, cire, dioxyde de titane, glycérol, lactose, oxyde de fer (pigment), polyéthylèneglycol, polyvidone, stéarate de magnésium, saccharose et talc.

Mises en garde

1. CYESTRA-35, comme toutes les associations œstroprogestatives, est contre-indiqué chez les femmes qui ont ou qui ont déjà eu une thrombophlébite ou des troubles thromboemboliques (caillots sanguins).
2. Il semble que les femmes qui utilisent CYESTRA-35 soient davantage exposées au risque de caillots sanguins que celles qui prennent des contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel. Le risque de caillots sanguins associé à la combinaison acétate de cyprotérone/éthinylœstradiol semble être similaire à celui associé aux contraceptifs oraux combinés contenant du désogestrel ou de la drospirénone. Pendant le traitement par CYESTRA-35, les patientes ne doivent pas prendre de progestatifs ou d'œstrogènes.
3. Il ne faut pas prescrire CYESTRA-35 uniquement pour son action contraceptive.
4. Pendant le traitement par CYESTRA-35, les patientes ne doivent pas prendre d'œstrogènes ni de progestatifs.
5. La nécessité de poursuivre le traitement par CYESTRA-35 doit être évaluée périodiquement par votre médecin traitant. Il faut cesser le traitement par CYESTRA-35 trois ou quatre cycles après la disparition des symptômes.
6. Il vous faut savoir que la cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins chez les utilisatrices de CYESTRA-35. Ce risque augmente avec l'âge et le nombre de cigarettes fumées (15 cigarettes ou plus par jour), et devient plus important chez les femmes de plus de 35 ans. Les femmes qui prennent une association œstroprogestative ne devraient pas fumer.

Certains médicaments peuvent avoir des interactions avec les associations œstroprogestatives et en réduire l'efficacité pour la prévention de la grossesse ou causer une augmentation de la fréquence des saignements intermenstruels. Vous pourriez aussi devoir utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant tout cycle où vous prenez des médicaments que réduisent l'efficacité des associations œstroprogestatives.

Les médicaments qui peuvent avoir des interactions avec CYESTRA-35 sont notamment ceux utilisés pour le traitement des infections à VIH (p. ex, névirapine, ritonavir) et des infections à virus de l'hépatite C (p. ex. bocéprévir, télaprévir).

Propriétés et indications

CYESTRA-35 est indiqué pour traiter les femmes atteintes d'acné grave s'accompagnant de séborrhée (excès de sécrétions grasses de la peau), d'inflammation ou de nodules ainsi que de formes légères d'hirsutisme (excès de poils sur le visage, la poitrine, l'abdomen ou les jambes).

CYESTRA-35 ne devrait être utilisé que chez les femmes pour qui l'administration d'autres traitements anti-acné a échoué, incluant les traitements topiques et les antibiotiques oraux.

Vous ne devez pas prendre **CYESTRA-35** uniquement pour son action contraceptive. Cependant, le traitement empêche l'ovulation lorsqu'il est pris conformément aux recommandations (voir la section **Comment prendre CYESTRA-35**). Il ne faut donc pas prendre d'autre combinaison œstroprogestative durant le traitement. Toutefois, si vous avez peur d'oublier occasionnellement de prendre un comprimé de CYESTRA-35, il pourrait être sage d'employer une autre forme de contraception pour éviter de devenir enceinte.

L'acétate de cyprotérone contenu dans CYESTRA-35 réduit l'activité des glandes sébacées, qui jouent un rôle important dans l'apparition de l'acné. L'acné guérit ou diminue habituellement après trois à six mois de traitement.

Ce type de médicament ne convient pas à toutes les femmes, et l'on observe des effets indésirables graves chez un petit nombre d'entre elles. Votre médecin peut vous conseiller si certains facteurs sont susceptibles d'entraîner un risque pour vous. La prise d'associations œstroprogestatives doit toujours être surveillée par un médecin.

Vous ne devriez pas utiliser CYESTRA-35 si vous avez actuellement, ou avez déjà eu dans le passé, l'une des affections suivantes :

- saignements vaginaux inhabituels de cause inconnue;
- caillots sanguins dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs;
- accident vasculaire cérébral, crise cardiaque ou douleurs thoraciques (angine de poitrine);
- cancer diagnostiqué ou soupçonné du sein ou des organes génitaux;
- troubles hormonodépendants soupçonnés ou confirmés;
- tumeurs ou antécédents de tumeurs hépatiques;
- jaunisse ou maladie du foie actives;
- diabète grave associé à des problèmes circulatoires;
- troubles de la vue;
- aggravation d'une maladie provoquant une augmentation de la surdité (otospongiose) durant une grossesse antérieure;

- utilisation d'une association œstroprogestative ou d'un œstrogène ou d'un progestatif seul ;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être
- réaction allergique au médicament ou à l'un de ses constituants (Voir composition).
- trouble appelé « œdème de Quincke héréditaire » ou antécédents d'enflure de certaines parties du corps, comme les mains, les pieds, le visage ou les voies respiratoires.

Vous ne devez pas prendre CYESTRA-35 si vous êtes enceinte ou croyez l'être, ou encore si vous allaitez.

Vous ne devez pas prendre CYESTRA-35 si vous êtes atteinte de diabète ou d'hypertension associés à l'obésité.

Lorsque vous prenez CYESTRA-35

Si, en accord avec votre médecin, vous avez décidé de prendre CYESTRA-35, il vous faut savoir ce qui suit.

1. Ne prenez CYESTRA-35 que sur l'avis de votre médecin et suivez attentivement toutes les directives d'emploi. Vous devez prendre les comprimés exactement comme ils vous ont été prescrits, sans quoi l'effet contraceptif pourrait diminuer et vous pourriez devenir enceinte.
2. Les femmes de plus de 35 ans ne devraient envisager de prendre CYESTRA-35 que pour des raisons exceptionnelles, et ce, après avoir discuté avec leur médecin des bienfaits et des risques possibles.
3. Consultez votre médecin au plus tard trois mois après l'examen initial. Ensuite, rendez-lui régulièrement visite.
4. **Cessez de prendre CYESTRA-35 et téléphonez sans tarder à votre médecin si un des signes ci-dessous d'effets indésirables graves surviennent.**
 - douleur thoracique aiguë, susceptible de s'intensifier avec une respiration profonde, expectorations sanglantes, manque soudain de souffle ou respiration rapide soudaine, sensation d'anxiété, sensation de tête légère ou étourdissements graves, battements cardiaques rapides ou irréguliers (ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons);
 - douleur et/ou enflure dans un mollet ou le long d'une veine de la jambe, douleur ou sensibilité dans la jambe, parfois ressentie seulement lorsque vous êtes debout ou que vous marchez, augmentation de la sensation de chaleur dans la jambe touchée et rougeur ou changement de couleur de la peau de la jambe. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe;
 - constriction thoracique, gêne, pression, sensation de lourdeur, sensation de compression ou de plénitude thoraciques, brachiales ou sous-sternales, douleur

irradiant 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. Ces symptômes pourraient indiquer une crise cardiaque);

- mal de tête ou vomissements intenses ou soudains ou s'aggravant, difficulté soudaine à marcher, étourdissements, perte de l'équilibre ou de la coordination, perte de connaissance ou évanouissement avec ou sans convulsion, confusion soudaine, troubles de la vue ou de la parole ou difficulté à comprendre ce qu'on vous dit, faiblesse ou engourdissement soudains du visage, d'un bras ou d'une jambe. Ces symptômes pourraient indiquer un accident vasculaire cérébral;
 - douleur, enflure ou léger bleuissement soudains des extrémités et abdomen aigu, perte soudaine de la vue, partielle ou complète. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans l'œil;
 - d'autres signes d'un caillot sanguin, ce qui inclut : douleur soudaine, enflure, et léger bleuissement des extrémités ; abdomen aigu.
 - douleur intense ou masse dans l'abdomen (ces symptômes pourraient indiquer une tumeur hépatique);
 - dépression grave;
 - jaunissement de la peau (ictère ou jaunisse);
 - démangeaisons sur tout le corps;
 - augmentation de la tension artérielle;
 - enflure inhabituelle des membres (mains et pieds), du visage ou des voies respiratoires;
 - masses dans les seins. **Demandez conseil à votre médecin afin de savoir quand et comment pratiquer l'auto-examen des seins.**
5. Ne prenez jamais **CYESTRA-35** si vous croyez être enceinte; cela n'empêchera pas la grossesse de se poursuivre et pourrait nuire au développement normal du fœtus.
 6. Si vous désirez devenir enceinte, votre médecin vous recommandera probablement de cesser de prendre **CYESTRA-35** et d'attendre d'avoir eu au moins une menstruation spontanée avant de concevoir un enfant. Demandez à votre médecin de vous conseiller à ce sujet. Il pourra vous recommander des méthodes contraceptives adéquates à utiliser durant cette période.
 7. Consultez votre médecin avant de recommencer à prendre une association œstroprogestative après un accouchement ou un avortement spontané ou thérapeutique. L'œstrogène et le progestatif contenus dans ces associations se retrouvent dans le lait maternel et peuvent en réduire le débit.
 8. Si vous devez subir une intervention chirurgicale **lourde** non urgente, informez votre chirurgien que vous prenez une association œstroprogestative, afin qu'il puisse vous conseiller sur l'arrêt du traitement un mois avant l'intervention et vous proposer un autre traitement.

9. **Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous prenez une association œstroprogestative et qu'il s'agit de CYESTRA-35.**
10. **Si vous prenez déjà des médicaments ou si vous commencez à prendre un autre médicament, il faut en aviser votre médecin.** Cette directive s'applique aussi bien aux médicaments d'ordonnance qu'aux médicaments en vente libre, y compris les produits de santé naturels, car ils peuvent modifier l'efficacité de votre association œstroprogestative ou la régulation qu'elle exerce sur le cycle menstruel. **Il pourrait être nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive additionnelle (méthode barrière).**
11. Si vous êtes atteinte d'asthme, d'épilepsie ou de maladie cardiaque ou rénale, si vous faites de la rétention d'eau (comme de l'enflure de l'extrémité des jambes) ou souffrez de toute autre maladie chronique, vous devez faire l'objet d'une surveillance attentive et voir votre médecin fréquemment.
12. Si vous portez des lentilles cornéennes et que vous commencez à moins bien les tolérer ou à présenter des troubles de la vue, vous devez être examinée par un ophtalmologiste et envisager de cesser temporairement ou définitivement de les porter.
13. La prise de CYESTRA-35 peut fausser les résultats des épreuves de laboratoire. Si vous devez passer de telles épreuves, informez votre médecin que vous prenez CYESTRA-35.

D'autres effets indésirables que ceux énumérés ci-dessus peuvent également survenir. Avertissez votre médecin si un effet indésirable vous paraît inhabituel ou devient particulièrement désagréable.

Comment prendre CYESTRA-35

1. Si votre médecin vous le recommande, vous devrez utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant que vous prenez CYESTRA-35.
2. Entamez votre première plaquette de comprimés CYESTRA-35 le premier jour de vos menstruations.
3. Prenez un comprimé par jour pendant 21 jours; vous n'avez aucun comprimé à prendre pendant les sept jours suivants.
4. Si vous recevez un autre traitement médical, quel qu'il soit, prévenez votre médecin que vous prenez CYESTRA-35.
5. Après avoir pris les 21 comprimés CYESTRA-35 de la plaquette, attendez sept jours, puis commencez une nouvelle plaquette. Vous devriez avoir vos menstruations durant

cette semaine-là, habituellement de deux à quatre jours après avoir pris le dernier comprimé de la plaquette.

6. Vous devez toujours prendre le premier comprimé de chaque nouvelle plaquette le même jour que celui où vous avez commencé à prendre CYESTRA-35, que vos menstruations soient terminées (ce qui est habituellement le cas) ou non.
7. Votre médecin déterminera la durée de votre traitement avec CYESTRA-35. La durée du traitement dépend de la gravité des symptômes et de leur réponse au traitement. Règle générale, il faut cesser de prendre CYESTRA-35 trois ou quatre cycles après la disparition des symptômes. S'il y a récurrence des symptômes plusieurs semaines ou mois suite à l'arrêt de la prise des comprimés, le traitement avec CYESTRA-35 peut être repris. Dans le cas d'une reprise du traitement avec CYESTRA-35 (après avoir cessé pendant au moins 4 semaines), le risque accru de TEV devrait être considéré.

Que faire si vous oubliez de prendre vos comprimés, si vous vomissez ou avez la diarrhée?

Si vous oubliez de prendre un comprimé à l'heure habituelle, vous devez le prendre au plus tard dans les 12 heures qui suivent l'heure à laquelle vous le prenez habituellement. Si plus de 12 heures se sont écoulées, jetez ce comprimé et continuez à prendre les autres à l'heure habituelle. Vous éviterez ainsi d'avoir vos menstruations trop tôt.

Si vous vomissez ou avez la diarrhée, vous devez quand même continuer à prendre vos comprimés. Vous devriez toutefois recourir à une méthode de contraception additionnelle non hormonale jusqu'à la fin du cycle, afin d'empêcher toute grossesse.

Remarque importante : L'efficacité de CYESTRA-35 peut être réduite si vous ne prenez pas régulièrement vos comprimés, si vous avez des vomissements ou des troubles digestifs accompagnés de diarrhée, si vous souffrez de troubles rares du métabolisme ou si vous prenez d'autres médicaments en concomitance durant une période prolongée.

Surdosage

Aucun cas d'effet indésirable grave consécutif à la prise d'une dose excessive n'a été signalé. Les symptômes de surdosage peuvent comprendre des nausées, des vomissements ou des saignements vaginaux. En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.
--

Que faire si vous n'avez pas vos règles?

Si vous n'avez pas vos règles au cours des sept jours durant lesquels vous ne prenez pas de comprimés, ne commencez pas la plaquette suivante et consultez votre médecin, afin de confirmer que vous n'êtes pas enceinte.

Que faire si vous avez des menstruations imprévues?

Si vous avez des menstruations imprévues durant les trois semaines où vous prenez CYESTRA-35, continuez à le prendre. Les saignements légers cessent normalement

d'eux-mêmes. Cependant, si vos saignements sont abondants et ressemblent à des menstruations, consultez votre médecin.

- **Beaucoup de femmes ont de légères pertes de sang ou ont mal au cœur au cours des trois premiers mois d'utilisation d'un contraceptif oral combiné.** Si c'est votre cas, n'arrêtez pas de prendre CYESTRA-35, car le problème se résout habituellement de lui-même. En cas contraire, consultez votre médecin ou rendez-vous à votre clinique.
- **Si vous oubliez de prendre des comprimés, quel que soit le moment du cycle, vous pouvez devenir enceinte.** CYESTRA-35 doit être pris pendant 21 jours consécutifs, suivi de 7 jours sans traitement. La durée maximale de la pause thérapeutique ne doit cependant pas dépasser 7 jours d'affilée.

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

Date de révision :
14 mars 2016

PHARMACOLOGIE

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.

Éthinylœstradiol

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 taux de 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.

Pharmacocinétique

Lorsque CYESTRA-35 (acétate de cyprotérone et éthinylœstradiol) est administré par voie orale, leurs deux constituants (l'acétate de cyprotérone et l'éthinylœstradiol) sont entièrement absorbés. 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 dérivé 15 β -hydroxylé.

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 de 2 mg d'acétate de cyprotérone et de 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.

Études cliniques

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 1 462 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.

TOXICOLOGIE

Éthinylœstradiol

Voir PHARMACOLOGIE.

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	> 3 300	> 2 500	> 2 500
Rat	> 2 600	1 400 ²	n.d.
Chien	> 1 000 ¹	n.d.	n.d.

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

²Les 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	0,5

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 18^e et au 24^e mois, ainsi qu'une légère réduction du nombre total moyen d'érythrocytes au 24^e mois chez les mâles du groupe 7. Aux 3^e, 6^e, 12^e, 18^e et 24^e 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 18^e et au 24^e mois, chez les animaux traités. Au 24^e 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.

Mutagenicité

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 éthinyloestradiol (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)	=	EE ₂ (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 13^e au 20^e 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 13^e au 29^e 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: Diane-35. *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 (Diane-35) – 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 ^{Pt}Diane-®35 (Bayer inc., Canada); date de rédaction : 21 Novembre 2014.