

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## **Pr Cléo -35**

Comprimés d'acétate de cyprotérone à 2 mg et d'éthinylestradiol à 0,035 mg

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Traitement de l'acné

Altius Healthcare Inc.  
31B - 665 Millway Avenue,  
Concord, Ontario  
L4K 3T8

Date de préparation:  
Le 16 mars 2017

Numéro de contrôle: 202061

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr Cléo -35

Comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylestradiol

#### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Traitement de l'acné

#### ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Cléo -35 (acétate de cyprotérone et éthinylestradiol) est une association œstroantiandrogénique destinée au traitement des troubles dermatologiques androgénodépendants chez la femme.

L'acétate de cyprotérone est un composé stéroïdien qui exerce une puissante activité antiandrogène, progestative et antigonadotrope. Il produit son effet antiandrogène en bloquant les récepteurs androgéniques. Il réduit aussi la synthèse des androgènes en exerçant un effet de rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien. L'œstrogène (éthinylestradiol) que contient Cléo -35 accroît la concentration de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), ce qui réduit les taux plasmatiques d'androgènes libres. L'acétate de cyprotérone n'a pas tendance à réduire les concentrations de SHBG.

L'acétate de cyprotérone perturbe le cycle menstruel quand il est pris seul, mais pas quand il est associé à l'éthinylestradiol. De plus, le traitement cyclique par comprimés Cléo -35 procure l'effet ajout de prévenir l'ovulation et la conception.

Les ingrédients de CLÉO -35 sont rapidement absorbés après la prise par voie orale. En raison de la longue demi-vie d'élimination terminale de l'acétate de cyprotérone, ses concentrations plasmatiques quadruplent après six à douze jours de prise quotidienne. Le traitement prolongé (36 mois) par CLÉO -35 n'a pas eu d'effet significatif sur le métabolisme lipidique. Une tendance à la hausse des taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides a été observée. Il y a eu une légère baisse des taux de lipoprotéines de basse densité (LDL) et une hausse simultanée des taux de lipoprotéines de haute densité (HDL).

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

**CLÉO -35 (acétate de cyprotérone et éthinylestradiol) est indiqué dans le traitement de l'acné grave qui ne répond pas aux antibiotiques oraux et autres traitements disponibles et des symptômes d'androgénisation qui y sont associés, dont séborrhée et hirsutisme léger, chez les femmes.**

Remarque : CLÉO -35 ne doit pas être prescrit uniquement pour la contraception. Toutefois, chez les patientes présentant les troubles ci-dessus qui le prennent comme prescrit (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), CLÉO -35 est un contraceptif fiable. En cas de doute quant à la fidélité au traitement d'une patiente chez qui la contraception est nécessaire, il faut envisager l'utilisation d'une méthode de contraception non hormonale.

1. Comme toutes les associations œstroprogestatives, CLÉO -35 est contre-indiqué chez les femmes qui souffrent de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques ou qui ont des antécédents de ces troubles.
2. Chez les femmes qui prennent CLÉO -35, il semble y avoir un risque plus élevé d'événements thromboemboliques veineux que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel. Le risque d'événements thromboemboliques veineux associé à CLÉO -35 semble être similaire à celui associé aux contraceptifs oraux combinés contenant du désogestrel ou de la drospirénone. Pendant le traitement par CLÉO -35, il ne faut pas prendre d'associations œstroprogestatives.
3. CLÉO -35 ne doit pas être prescrit uniquement pour la contraception.
4. Pendant le traitement par CLÉO -35, il ne faut pas prendre d'œstrogènes ni de progestatifs.
5. Une fois que les signes ont complètement disparu, il faut mettre fin au traitement par CLÉO -35 après 3 ou 4 cycles.

### CONTRE-INDICATIONS

1. Présence ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques;
2. Présence ou antécédents de troubles vasculaires cérébraux;
3. Présence ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie;
4. Hépatopathie évolutive;
5. Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes);
6. Antécédents d'ictère cholestatique;
7. Présence ou suspicion de cancer du sein;
8. Présence ou suspicion de néoplasie œstrogénodépendante;
9. Saignement vaginal anormal de cause inconnue;
10. Lésion oculaire causée par une maladie vasculaire ophtalmique, telle que perte partielle ou totale de la vue ou anomalie des champs visuels;
11. Grossesse diagnostiquée ou soupçonnée;
12. Diabète grave accompagné d'altérations vasculaires;
13. Antécédents d'aggravation de l'otosclérose pendant la grossesse;
14. Hypersensibilité connue ou soupçonnée à un des ingrédients de CLÉO -35.

### MISES EN GARDE

#### 1. Facteurs qui prédisposent à la coronaropathie

La cigarette augmente le risque d'effets secondaires cardiovasculaires graves et la mortalité. En présence de facteurs qui prédisposent à la coronaropathie (tels que tabagisme, hypertension, hypercholestérolémie, obésité, diabète et vieillissement), on a signalé que la prise d'une association œstroprogestative était un facteur de risque supplémentaire.

**Chez une femme de plus de 35 ans, le traitement par une association œstroprogestative ne doit être envisagé que dans des situations exceptionnelles et seulement quand les risques et les bienfaits ont été bien pesés par la patiente et le médecin.**

La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins associés à la prise de CLÉO -35. Ce risque augmente avec l'âge (surtout après 35ans) et est plus élevé chez les grosses fumeuses (15 cigarettes par jour ou plus). Les femmes qui prennent ce traitement ne devraient pas fumer.

Selon des 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.

CLÉO -35, comme toutes les associations œstroprogestatives, accroît le risque de thromboembolie veineuse (TEV). La hausse du risque de TEV est maximale pendant 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). Les données d'une importante étude de cohortes prospective à trois volets laissent entendre que la hausse du risque est surtout présente au cours des trois premiers mois. La TEV menace le pronostic vital et est mortelle dans 1 à 2 % des cas.

Selon un examen de la documentation, des cas de TEV non mortelle, dont l'incidence varie de 1,2 à 9,9 événements pour 10 000 années-femmes, ont été observés chez des femmes prenant CLÉO -35 (Spitzer, 2003).

De 1998, année du lancement de CLÉO -35, jusqu'à 2013, 95 cas de TEV (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et accident vasculaire cérébral) ont été signalés à Santé Canada, ce qui équivaut à une incidence de 0,33 événement pour 10 000 années-femmes, dont un cas était mortel. Il faut souligner que la détermination des taux de déclaration sur la foi des cas signalés de façon spontanée après la commercialisation sous-estime en général les risques associés aux traitements médicamenteux.

Une importante étude de cohortes prospective à trois volets a montré qu'il y avait environ huit à dix cas de TEV pour 10 000 années-femmes chez les utilisatrices d'associations œstroprogestatives à faible teneur en œstrogène (<50µg d'éthinylestradiol). Selon les plus récentes données, il y aurait environ 4,4 cas de TEV pour 10 000 années-femmes chez les femmes qui ne prennent pas d'association œstroprogestative et ne sont pas enceintes, et de 20 à 30 cas pour 10 000 années-femmes chez les femmes enceintes ou en postpartum.

Les études épidémiologiques donnent à penser que le risque de TEV associé aux comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylestradiol serait de 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 œstrogène (<50µg d'éthinylestradiol) est de deux à trois fois plus élevé que chez les femmes qui ne prennent pas d'association œstroprogestative et 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 toute association œstroprogestative.

Dans de très rares cas, une thrombose a été signalée dans d'autres vaisseaux sanguins (p. ex. dans les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes) chez des utilisatrices d'associations œstroprogestatives. Il n'y a pas de consensus sur le lien entre la thrombose et la prise d'une association œstroprogestative.

Les symptômes de TVP sont notamment tuméfaction unilatérale de la jambe ou le long d'une veine de la jambe, douleur ou sensibilité de la jambe parfois ressentie seulement en station debout ou pendant la marche, augmentation de la sensation de chaleur dans la jambe touchée et rougeur ou décoloration de la peau de la jambe.

Les symptômes d'EP sont notamment apparition soudaine et inexplicée d'un essoufflement ou d'une respiration rapide, toux soudaine avec expectoration possible de sang, douleur thoracique vive pouvant être aggravée par l'inspiration profonde, sentiment d'anxiété, grave sensation de tête légère ou graves étourdissements, et battements de cœur rapides ou irréguliers. Certains de ces symptômes (p. ex. essoufflement et toux) sont aspécifiques et pourraient être pris à tort pour des troubles plus courants ou moins graves (p. ex. infections des voies respiratoires).

L'incidence de la thromboembolie artérielle (TEA) chez les utilisatrices d'associations œstroprogestatives à faible teneur en œstrogène (<50 µg d'éthinylestradiol) est d'environ un à trois cas pour 10000 années-femmes. Les accidents thromboemboliques artériels sont notamment l'accident vasculaire cérébral, l'occlusion vasculaire et l'infarctus du myocarde. Les symptômes d'accident vasculaire cérébral sont notamment engourdissement soudain ou faiblesse soudaine du visage, d'un bras ou d'une jambe, surtout du même côté du corps; confusion soudaine ou trouble soudain de l'élocution ou de la compréhension; trouble de la vue uni-ou bilatéral soudain; trouble soudain de la démarche, étourdissements soudains ou perte soudaine de l'équilibre ou de la coordination; maux de tête soudains, graves ou prolongés sans cause connue, et perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise d'épilepsie. Les autres signes d'occlusion vasculaire sont notamment douleur, enflure ou léger bleuissement des extrémités soudains et abdomen aigu.

Les symptômes d'infarctus du myocarde sont notamment douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation de constriction ou de plénitude du thorax, du bras ou sous le corps du sternum; douleur irradiant au dos, à la mâchoire, à la gorge, au bras ou à l'estomac; sensation de plénitude, d'indigestion ou d'étouffement; transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements; faiblesse, anxiété ou essoufflement extrême, et battements de cœur rapides ou irréguliers.

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

Il pourrait aussi y avoir une augmentation inhérente du risque cardiovasculaire chez les femmes qui présentent un trouble lié aux androgènes (p. ex. acné grave ou hirsutisme).

Les associations œstroprogestatives peuvent causer une augmentation des taux plasmatiques de lipoprotéines et doivent être administrées avec prudence aux femmes qui présentent une hyperlipoprotéïnémie. Chez ces patientes, le bilan lipidique doit être régulièrement analysé.

Chez les femmes qui prennent CLÉO-35, l'association d'obésité, d'hypertension et de diabète est particulièrement dangereuse. Si ces trois troubles surviennent en même temps, il faut choisir un autre traitement contre l'acné.

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

Lorsqu'il évalue les risques et les bienfaits, le médecin doit tenir compte du fait que le traitement convenable d'un trouble peut réduire le risque connexe de thrombose. Il doit également noter que le risque associé à la grossesse est supérieur à celui associé aux associations œstroprogestatives à faible teneur en œstrogène (<0,05 mg d'éthinylestradiol).

**2. Abandonner le traitement si un des troubles ci-dessous survient.**

- A. **Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires**, tels que thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles vasculaires cérébraux, ischémie myocardique, thrombose mésentérique et thrombose rétinienne.
  - B. **États qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire** (p. ex. immobilisation après un accident ou alitement au cours d'une maladie de longue durée). Un traitement non hormonal de l'acné doit être utilisé jusqu'à la reprise des activités normales. Pour savoir quoi faire quand une femme qui prend CLÉO -35 doit subir une intervention chirurgicale, voir **PRÉCAUTIONS**.
  - C. **Anomalies de la vue –perte partielle ou totale.**
  - D. **Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.**
  - E. **Maux de tête intenses d'origine inconnue ou aggravation des migraines.**
  - F. **Ictère ou hépatite.**
  - G. **Démangeaisons sur tout le corps.**
  - H. **Augmentation marquée de la tension artérielle.**
  - I. **Dépression grave.**
  - J. **Intense douleur abdominale haute ou augmentation du volume du foie.**  
En cas d'intense douleur abdominale haute, d'augmentation du volume du foie ou de signe d'hémorragie intra-abdominale chez une femme qui prend une association œstroprogestative, il faut envisager la possibilité d'une tumeur hépatique.
3. Des anomalies fœtales ont été signalées chez les enfants de femmes qui avaient pris une association œstroprogestative au début de la grossesse. En cas de suspicion de grossesse, faire un test de grossesse dès que possible.
  4. La prise d'une association œstroprogestative pendant l'allaitement pourrait être à déconseiller. Les composants hormonaux passent dans le lait maternel et peuvent en réduire la quantité et la qualité. Les effets à long terme sur le développement de l'enfant sont inconnus.
  5. Le médicament peut causer une rétention aqueuse. Une étroite surveillance s'impose chez les femmes atteintes d'épilepsie, d'asthme ou de dysfonctionnement cardiaque ou rénal.

6. Des tests de génotoxicité de première ligne reconnus sur l'acétate de cyprotérone ont donné des résultats négatifs. Toutefois, d'autres tests ont montré que l'acétate de cyprotérone pouvait former des adduits de l'ADN (et produire une augmentation de la réparation de l'ADN) dans des cellules hépatiques de rats ou de singes, ainsi que dans des hépatocytes humains fraîchement isolés. Le taux des adduits de l'ADN dans les cellules de chiens s'est avéré très faible. La formation d'adduits de l'ADN est survenue à des degrés d'exposition systémique qui pourraient être produits par les schémas posologiques recommandés pour l'acétate de cyprotérone. Une conséquence in vivo du traitement par l'acétate de cyprotérone a été l'augmentation de l'incidence des lésions hépatiques focales et possiblement préneoplasiques, dans lesquelles les enzymes cellulaires étaient altérées chez la rate.

Ces constatations ne semblent pas avoir de portée clinique. En effet, selon une étude cas témoin multicentrique internationale sur les tumeurs hépatiques, rien ne donne à penser que les stéroïdes contraceptifs contenant de l'acétate de cyprotérone soient associés à un risque accru de carcinome hépatocellulaire, même après la prise prolongée.

## PRÉCAUTIONS

### 1. Examen physique et suivi

Avant de prescrire une association œstroprogestative, on doit effectuer une anamnèse et un examen physique complet comprenant la mesure de la tension artérielle. Il faut aussi examiner les seins, le foie, les extrémités et les organes abdominaux et pelviens. On doit aussi faire un test de Papanicolaou si la femme est sexuellement active, ainsi qu'une analyse d'urine.

Il faut examiner de nouveau la patiente trois mois après lui avoir prescrit une association œstroprogestative. Il faut par la suite l'examiner à intervalles réguliers pendant le traitement. Les examens doivent être fréquents si le risque d'effets indésirables est élevé.

### 2. Fonction hépatique

En cas d'antécédents manifestes d'ictère cholestatique, surtout pendant la grossesse, il faut prescrire un traitement différent. En cas de prurit généralisé grave ou d'ictère, la femme doit cesser de prendre le médicament jusqu'à ce que le problème ait disparu. Si l'ictère est de type cholestatique, il ne faut pas reprendre le traitement. Chez les femmes qui prennent une association œstroprogestative, des modifications de la composition de la bile peuvent survenir et une augmentation de l'incidence des calculs biliaires a été signalée. Des nodules hépatiques (adénome et hyperplasie nodulaire focale) ont été signalés, surtout chez des femmes qui prenaient depuis longtemps une association œstroprogestative. Bien que ces lésions soient rares, elles ont causé des hémorragies intra-abdominales mortelles et doivent être envisagées en présence d'une masse abdominale, d'une douleur abdominale aiguë ou de signes d'hémorragie intraabdominale.

### Insuffisance hépatique

Cléo -35 est contre-indiqué chez les femmes qui présentent une hépatopathie grave jusqu'à la normalisation des paramètres de la fonction hépatique. Voir aussi la rubrique CONTRE-INDICATIONS.

**3. Hypertension**

Les patientes qui présentent une hypertension artérielle essentielle et dont la tension artérielle est bien maîtrisée peuvent prendre le médicament, mais seulement sous surveillance étroite. Si une élévation marquée de la tension artérielle survient à un moment quelconque chez une patiente normotendue ou hypertendue, celle-ci doit cesser de prendre le médicament sur-le-champ.

**4. Migraine et maux de tête**

L'apparition ou l'exacerbation de migraines ou la survenue de maux de tête récurrents, persistants ou intenses commande l'arrêt de la prise du médicament et l'évaluation de la cause.

**5. Diabète**

On doit suivre de près les patientes diabétiques ou ayant des antécédents familiaux de diabète afin de déceler toute altération du métabolisme glucidique. Une association œstroprogestative peut être prescrite sous surveillance médicale stricte aux patientes prédisposées au diabète, pourvu qu'elles puissent être suivies de près. Une étroite surveillance s'impose chez les jeunes patientes dont le diabète est récent, bien équilibré et non associé à une hypertension ou à d'autres signes de maladie vasculaire, comme des altérations du fond d'œil.

**6. Insuffisance rénale**

CLÉO -35 n'a pas fait l'objet d'études particulières chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Selon les données disponibles, il ne serait pas nécessaire de modifier le traitement chez elles.

**7. Maladies métaboliques et endocriniennes**

En présence de maladies métaboliques ou endocriniennes et quand le métabolisme du calcium et du phosphore est anormal, on recommande une méticuleuse évaluation clinique avant la prescription du médicament et un suivi régulier par la suite.

**8. Maladie oculaire**

Un astigmatisme évolutif pouvant entraîner un kératocône a été observé chez certaines femmes myopes recevant des médicaments de la classe des œstroprogestatifs. Chez des femmes devenues myopes vers l'âge de la puberté et chez qui la myopie s'est stabilisée à l'âge adulte, le risque d'erreur de réfraction double ou triple après environ six mois de traitement par une association œstroprogestative. Chez les femmes qui ont des antécédents familiaux d'astigmatisme myopique ou de kératocône et qui prennent une association œstroprogestative, le trouble oculaire peut évoluer rapidement.

Chez les femmes qui portent des **verres de contact**, en cas d'altérations de la vision ou de la tolérance aux verres de contact, une évaluation par un ophtalmologiste s'impose et un arrêt temporaire ou permanent du port de verres de contact doit être envisagé.

**9. Maladie du tissu conjonctif**

Chez certaines femmes, la prise d'une association œstroprogestative a été associée à la présence de cellules LE et à un lupus érythémateux clinique. Des cas d'exacerbation de la polyarthrite rhumatoïde et de la synovite ont été observés.

**10. Seins**

Le vieillissement et les antécédents familiaux marqués sont les principaux facteurs de risque de cancer du sein. Les autres facteurs de risque établis comprennent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les femmes qui pourraient être plus exposées au cancer du sein avant la ménopause sont celles qui prennent une association œstroprogestative depuis longtemps (plus de huit ans) ou qui ont commencé jeunes à prendre un contraceptif oral.

La prudence s'impose quand on prescrit une association œstroprogestative aux femmes qui présentent une mastite sclérokystique.

Il faut apprendre aux femmes qui prennent une association œstroprogestative comment pratiquer l'auto-examen des seins et leur dire de prévenir leur médecin si elles décèlent une masse. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car la prise de médicaments contenant des œstrogènes peut accélérer la progression du cancer du sein si la tumeur est hormonodépendante.

**11. Saignements vaginaux**

En cas de saignements vaginaux irréguliers persistants, il faut faire une évaluation diagnostique pour exclure la possibilité de grossesse ou de néoplasme.

**12. Fibromes**

Les patientes qui présentent des fibromes (léiomyomes) doivent être surveillées de près. En cas d'augmentation soudaine du volume d'un fibrome, de douleur ou de sensibilité à la pression, il faut abandonner le traitement.

**13. Âge****Enfants**

CLÉO -35 n'est pas indiqué avant l'apparition des premières règles.

**Personnes âgées**

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

En général, chez les femmes qui arrivent à la fin de leurs années de fécondité, surtout celles de 35 ans et plus, le risque de complications circulatoires et métaboliques augmente graduellement. Par conséquent, ces femmes doivent être suivies de près, ne doivent pas prendre une association œstroprogestative pendant longtemps et ne doivent pas fumer. On peut aussi envisager d'autres formes de traitement chez elles.

Les associations œstroprogestatives peuvent masquer le début du climatère.

**14. Troubles émotionnels**

Les patientes qui ont des antécédents de troubles émotionnels, surtout de dépression, peuvent être plus exposées à la récurrence de la dépression lorsqu'elles prennent une association œstroprogestative. En cas de dépression grave, il faut essayer une autre méthode de traitement, ce qui pourrait aider à déterminer s'il existe un lien de causalité.

Chez les femmes souffrant d'un syndrome prémenstruel, les associations œstroprogestatives peuvent avoir des effets divers, allant de l'atténuation des symptômes à l'aggravation du syndrome.

**15. Épreuves de laboratoire**

Pour interpréter les résultats des épreuves de laboratoire, il faut savoir que la patiente prend une association œstroprogestative. Les résultats des épreuves ci-dessous peuvent être modifiés.

**A. Tests hépatiques**

Aspartate aminotransférase (AST): diverses élévations signalées. Phosphatase alcaline et gamma-glutamyl transférase (GGT): légère élévation.

**B. Tests de la coagulation**

Élévation minimale des résultats pour des paramètres comme la prothrombine et les facteurs VII, VIII, IX et X.

**C. Tests de la fonction thyroïdienne**

Augmentation de la fixation de la thyroxine aux protéines, comme en témoignent l'élévation des concentrations de thyroxine sérique totale et la diminution de la fixation de la T3 sur résine.

**D. Lipoprotéines**

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

**E. Gonadotrophines**

Réduction par les associations œstroprogestatives des concentrations d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH); deux semaines doivent s'écouler entre l'arrêt de la prise d'une association œstroprogestative et le dosage de ces hormones.

**16. Prélèvements tissulaires** Un pathologiste qui examine un prélèvement chirurgical ou effectue un test de Papanicolaou doit savoir si la patiente prend une association œstroprogestative.

**17. Retour de la fertilité**

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

**18. Aménorrhée**

Les femmes qui ont des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou de cycles irréguliers peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après avoir cessé de prendre une association œstroprogestative.

Si une aménorrhée, surtout si elle est associée à la galactorrhée, dure six mois ou plus après l'arrêt de la prise d'une association œstroprogestative, une évaluation minutieuse de la fonction hypothalamo-hypophysaire doit être effectuée.

**19. Complications thromboemboliques postopératoires**

Chez les femmes qui prennent une association œstroprogestative, le risque de complications thromboemboliques après une chirurgie lourde est plus élevé. Dans la mesure du possible, la patiente doit remplacer l'association œstroprogestative par un traitement non hormonal au moins un mois avant une chirurgie **lourde** non urgente. Une fois sortie de l'hôpital, la femme doit attendre d'avoir ses premières règles avant de recommencer à prendre une association œstroprogestative.

**20. Interactions médicamenteuses**

La prise concomitante d'une association œstroprogestative et de certains autres médicaments peut modifier l'effet de l'un ou l'autre des médicaments. Les associations œstroprogestatives comme CLÉO-35 peuvent modifier le métabolisme de certains autres médicaments, ce qui peut causer une augmentation (p. ex. cyclosporine) ou une diminution (p. ex. lamotrigine) des concentrations plasmatiques et tissulaires (voir **Tableau 1 et Tableau 2**). Avant de prescrire une association œstroprogestative à une patiente, il faut connaître tous les médicaments qu'elle prend, qu'ils soient ou non de prescription.

**21. Grossesse**

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre d'associations œstroprogestatives. Il faut confirmer que la femme n'est pas enceinte avant d'amorcer le traitement. En raison de l'effet antiandrogène de CLÉO -35, une féminisation des fœtus mâles a été observée au cours d'expériences sur l'animal et pourrait survenir chez l'humain.

**22. Système immunitaire**

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes qui présentent un œdème de Quincke héréditaire. Il faut envisager l'abandon du médicament.

**Tableau 1 : Médicaments qui peuvent réduire l'effet thérapeutique de CLÉO -35 et augmenter l'incidence des saignements intermenstruels.**

Classe	Médicament	Mécanisme présumé
Anticonvulsants	Carbamazépine Éthosuximide Lamotrigine Phénobarbital Phénytoïne Lamotrigine	Induction des enzymes microsomaux hépatiques. Métabolisme rapide des œstrogènes et augmentation de la liaison du progestatif et de l'éthinylestradiol à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG).
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline (V)	Perturbation de la circulation entérohépatique, côlon irritable
	Rifampicine	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération présumée du métabolisme des œstrogènes.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfonamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomaux hépatiques. Perturbation de la circulation entérohépatique.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme de CLEO-35, ce qui accroît le risque d'ictère cholestatique.
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique de CLÉO-35.
Hypocholestérolémiants	Clofibrate	Réduction des taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol, ce qui réduit l'efficacité de CLÉO-35.
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Benzodiazépines Glutéthimide Hydrate de chloral Méprobamate	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs*
Autres médicaments	Analgésiques Antihistaminiques Antimigraineux Phénylbutazone Vitamine E	Une réduction de l'efficacité des associations œstroprogestatives a été signalée, mais n'a pas encore été confirmée.
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Ritonavir	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	Pas encore confirmé.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomaux hépatiques.

\*Deux heures doivent séparer la prise de CLÉO -35 et celle d'un antiacide.

**Tableau 2 : Modification de l'action d'autres médicaments par les associations œstroprogestatives.**

Classe	Médicament	Modification de l'action du médicament	Mesure proposée
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol	Utiliser avec prudence.
Agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les associations œstroprogestatives augmentent la concentration des facteurs de coagulation et réduisent l'efficacité des anticoagulants. Les associations œstroprogestatives peuvent toutefois potentialiser l'action des anticoagulants chez certaines patientes.	Utiliser un autre traitement de l'acné.
Anticonvulsants	Tous	La rétention aqueuse peut accroître le risque de convulsions.	Utiliser un autre traitement de l'acné.
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les associations œstroprogestatives peuvent altérer la tolérance au glucose et accroître la glycémie.	Surveiller la glycémie. Utiliser un autre traitement de l'acné.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthildopa	L'œstrogène cause une rétention sodique et le progestatif n'a pas d'effet.	Utiliser un autre traitement de l'acné.

Classe	Médicament	Modification de l'action du médicament	Mesure proposée
	Bêta-bloquants	Potentialisation de l'effet du médicament (diminution du métabolisme).	Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	
	AAS	Les effets de l'AAS peuvent être réduits par la prise à court terme d'une association œstroprogestative.	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose d'AAS en cas de traitement prolongé par l'AAS.
Acide aminocaproïque		En théorie, une hypercoagulabilité peut survenir parce que les associations œstroprogestatives augmentent les taux de facteurs de coagulation.	Eviter la prise concomitante.
Bêta-mimétiques	Isoprénaline	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	L'activité du médicament peut être excessive si l'association œstroprogestative est abandonnée.
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être potentialisés, car les associations œstroprogestatives peuvent altérer le métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Hypocholestérolémiant	Clofibrate	Leur action peut être bloquée par les associations œstroprogestatives. Les associations œstroprogestatives peuvent aussi augmenter le métabolisme du	Il pourrait être nécessaire d'augmenter la dose du clofibrate.
Corticostéroïdes	Prednisone	Augmentation marquée des concentrations sériques.	Utiliser un autre traitement de l'acné.
Cyclosporine		Possibilité d'augmentation des concentrations de cyclosporine et d'hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de cyclosporine.
Acide folique		On a signalé que les associations œstroprogestatives altéraient le métabolisme des folates.	La patiente pourrait devoir accroître sa consommation d'acide folique ou prendre un supplément.
Mépéridine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC en raison de la diminution du métabolisme de la mépéridine.	Associer avec prudence.
Phénothiaziniques	Toutes les phénothiazines, réserpine et médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou une association œstroprogestative à plus faible dose. En cas de galactorrhée ou d'hyperprolactinémie, utiliser un autre traitement de l'acné.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Diazépam Lorazépam Oxazépam	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (possiblement d'autres)	Augmentation des effets secondaires (p. ex. la dépression).	Utiliser avec prudence.
Vitamine B12		On a signalé que les associations œstroprogestatives pouvaient réduire les concentrations sériques de vitamine B12.	La patiente pourrait devoir accroître sa consommation de vitamine B12 ou prendre un supplément.

L'étude de la prise concomitante par voie orale d'associations œstroprogestatives et de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. le ritonavir) ou du VHC (p. ex. le télaprévir et le bocéprévir) et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. la névirapine) a révélé que dans certains cas, l'ASC (aire sous la courbe) moyenne de l'œstrogène ou du progestatif était significativement modifiée (augmentation ou diminution). L'efficacité et l'innocuité des associations œstroprogestatives pourraient être altérées. Les pourvoyeurs de soins doivent consulter la monographie de produit de chaque inhibiteur de la protéase du VIH/VHC pour en savoir davantage sur les interactions médicament-médicament.

Aucune étude structurée sur les interactions entre CLÉO -35 et d'autres médicaments n'a été menée.

On a signalé que la prise concomitante de vitamine C (acide ascorbique) et d'une association œstroprogestative produisait une augmentation significative des concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Généralités

Une augmentation du risque des réactions indésirables graves suivantes a été associée à la prise d'associations œstroprogestatives :

- 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
- maladie de la vésicule biliaire
- anomalies congénitales.

Les réactions indésirables qui suivent ont aussi été signalées chez des patientes prenant des associations œstroprogestatives. Des nausées et des vomissements, qui sont en général les réactions indésirables les plus fréquentes, surviennent chez environ 10 % ou moins des patientes au cours du premier cycle. Les autres réactions aux contraceptifs oraux, qui sont en général moins courantes ou ne surviennent qu'à l'occasion, sont les suivantes :

- symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales et ballonnement)
- saignements intermenstruels
- microrragies
- modification du flux menstruel
- dysménorrhée
- aménorrhée pendant et après le traitement
- stérilité temporaire après l'arrêt du traitement
- œdème
- chloasma ou mélasme pouvant persister
- modifications mammaires (sensibilité, augmentation du volume des seins, sécrétion)
- prise ou perte de poids
- modification de l'érosion et de la sécrétion cervicales

- hyperplasies endocervicales
- diminution possible de la lactation si le médicament est pris immédiatement après l'accouchement
- ictère cholestatique
- migraine
- augmentation de la taille d'un léiomyome utérin
- rash (allergique)
- état dépressif
- diminution de la tolérance aux glucides
- candidose vaginale
- symptômes évocateurs du syndrome prémenstruel
- intolérance aux verres de contact
- accentuation de la courbure de la cornée
- cataractes
- névrite optique
- thrombose rétinienne
- modifications de la libido
- chorée
- modifications de l'appétit
- syndrome évoquant une cystite
- rhinite
- maux de tête
- nervosité
- étourdissements
- hirsutisme
- chute des cheveux
- érythème polymorphe
- érythème noueux
- éruption hémorragique
- vaginite
- porphyrie
- dysfonctionnement rénal
- phénomène de Raynaud
- troubles auditifs
- syndrome hémolytique et urémique
- pancréatite.

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

### **Réactions indésirables propres au médicament**

CLÉO -35 (acétate de cyprotérone et éthinylestradiol) a été généralement bien toléré au cours des études menées auprès de 1563 femmes traitées pendant des périodes de 6 à 36 cycles. La réaction indésirable la plus souvent signalée a été la dysménorrhée (10,2 %), dont la fréquence a baissé avec le temps d'une façon caractéristique du traitement par les associations œstroprogestatives. La nature et la fréquence des autres effets signalés ont aussi été semblables à celles signalées avec les associations œstroprogestatives.

EFFETS	N <sup>bre</sup> DE CYCLES <sub>1</sub>	FRÉOUENCE (%)
Dysménorrhée	23 426	10,2
Tension/sensibilité mammaire	23 814	6,5
Maux de tête	23 810	5,2
Nervosité	23 827	4,4
Chloasma	23 112	4,2
Humeur dépressive	23 829	3,4
Baisse de la libido	23 821	3,1
Varicosités	23 829	2,9
Nausées	23 822	1,9
Œdème	23 118	1,7
Etourdissements	23 340	1,1

1 Nombre de cycles évalués.

Les réactions indésirables graves signalées depuis la commercialisation de CLÉO-35 sont les suivantes : thrombose veineuse profonde, thrombose veineuse avec embolie pulmonaire, embolies artérielles des extrémités et de la rate, accident vasculaire ischémique cérébral, thrombose veineuse cérébrale, thrombose sinusale, thrombose veineuse rétinienne, crise hypertensive, migraine, pancréatite, hyperplasie nodulaire focale du foie, hématome sous-capsulaire du foie, adénome hépatique, carcinome hépatocellulaire, carcinome primitif du canal biliaire, hépatite, dystrophie hépatique, cholangite, entérocolite muco-membraneuse, cholestase, douleur abdominale, crises épileptiques, symptômes de tumeur cérébrale, paralysie brachio-faciale aiguë, hydrocéphalie aiguë, syndrome maniaque, hyperpathie, réactions anaphylactisantes, ascite, diabète sucré, leucémie aiguë et cancer du sein.

Les réactions indésirables bénignes ci-dessous, données en fonction du système ou de l'appareil, ont été signalées dans le cadre de la pharmacovigilance.

**Appareil cardiovasculaire :** maux de tête, migraine, phlébite superficielle, palpitations, bouffées congestives.

**Appareil digestif :** hyperplasie nodulaire focale, tumeur hépatique, hépatite, ictère, hépatomégalie sans anomalies des tests hépatiques, nausées, diarrhée, flatulence, stomatite, œdème des glandes salivaires.

**Appareil génito-urinaire :** troubles menstruels, kyste de l'ovaire, myome, dysplasie du col de l'utérus, vaginite, infection des voies urinaires, accouchement prématuré, avortement, avortement passant inaperçu et insuffisance placentaire.

**Métabolisme :** anomalies des enzymes hépatiques, hyperthyroïdie hyperprolactinémie.

**Système nerveux :** dépression, baisse de la libido, nervosité, insomnie, somnolence, confusion, hypoesthésie, paresthésie, convulsions (chez les patientes ayant des antécédents d'épilepsie), troubles visuels, symptômes d'irritation conjonctivale, troubles auditifs

**Peau :** alopecie, acné, chloasma, exanthème, érythème noueux, stries, névrodermite, allergie cutanée, urticaire, œdème du visage, prurit, photosensibilité, plaques pigmentaires, sécheresse de la peau, zona, cellulite, bosses sous-cutanées, eczéma, livédo, taches bleues.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE AIGU

Pour la prise en charge d'un cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

Aucun cas de surdosage par CLÉO -35 (acétate de cyprotérone et éthinylestradiol) n'a été signalé. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique et fondé sur les connaissances de l'action pharmacologique des composants du médicament.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

CLÉO -35(acétate de cyprotérone et éthinylestradiol) ne doit pas être prescrit uniquement pour la contraception. En cas de doute quant à la fidélité au traitement d'une patiente chez qui la contraception est nécessaire, il faut envisager l'utilisation d'une méthode de contraception non hormonale.

CLÉO -35 est présenté en plaquettes alvéolées de 21 comprimés. Un comprimé contient 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Un cycle de traitement comporte 21 jours de prise du médicament suivis de 7 jours sans médicament (soit trois semaines de traitement et une semaine sans traitement).

**Premier traitement :** La patiente doit prendre un comprimé par jour pendant 21 jours de suite à compter du premier jour du cycle menstruel. (Pour le premier cycle de traitement seulement, le premier jour de l'écoulement menstruel est considéré comme le jour 1.) Elle ne prend ensuite aucun comprimé pendant sept jours (une semaine). Un saignement de retrait survient habituellement pendant la semaine où la patiente ne prend pas de comprimés. Le premier cycle sera légèrement plus court que d'habitude, mais tous les cycles suivants dureront quatre semaines.

**Traitements suivants :** La patiente amorce tous les traitements de 21 jours suivants (soit 21 jours de prise du médicament suivis de 7 jours sans médicament) le même jour de la semaine où elle a amorcé le premier traitement. La patiente entame la plaquette suivante sept jours après avoir cessé de prendre les comprimés, que le saignement de retrait ait cessé ou non.

Le traitement doit durer plusieurs mois, car l'acné peut ne pas s'atténuer avant 4 ou 5 cycles. Une fois que les signes ont complètement disparu, il faut mettre fin au traitement par CLÉO -35 après 3 ou 4 cycles. En cas de récurrence des symptômes des semaines ou des mois après l'arrêt de la prise des comprimés, on peut reprendre le traitement par CLÉO -35. Quand le traitement par CLÉO -35 est repris (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**). Il faut exclure la possibilité de grossesse avant de poursuivre le traitement par CLÉO -35 chez une femme qui a sauté ses règles. Si on croit qu'une femme est enceinte, il faut abandonner le traitement.

Remarques particulières concernant la prise de CLÉO -35

On recommande de toujours prendre le comprimé CLÉO -35 à la même heure. L'irrégularité de la prise des comprimés, les vomissements ou les infections intestinales accompagnées de diarrhée, certains troubles métaboliques très rares et la prise concomitante prolongée de certains médicaments peuvent réduire l'action contraceptive de CLÉO -35 (voir **PRÉCAUTIONS** – Interactions médicamenteuses).

En cas de microrragies ou de saignements intermenstruels pendant les trois semaines de prise de CLÉO -35, la patiente doit continuer de prendre le médicament. Ces saignements sont généralement passagers et sans conséquence, mais il faut recommander à la patiente de consulter son médecin s'ils persistent.

Exceptionnellement, la patiente pourrait ne pas avoir de règles pendant les sept jours où elle ne prend pas de comprimés. Le cas échéant, on doit lui recommander de ne pas recommencer à prendre les comprimés et de consulter son médecin.

Bien qu'une patiente qui respecte les directives d'utilisation de CLÉO -35 soit très peu susceptible de tomber enceinte, il faut exclure la possibilité de grossesse avant de poursuivre le traitement chez une femme qui n'a pas de saignement de retrait. Le cas échéant, la patiente doit consulter son médecin et utiliser dans l'intervalle une méthode de contraception non hormonale.

Si la patiente oublie de prendre un comprimé à l'heure habituelle, elle doit le prendre dans les douze heures suivantes au plus tard. Si plus de douze heures se sont écoulées, elle doit jeter le comprimé oublié et continuer de prendre les comprimés à l'heure habituelle pour ne pas avoir de saignements de retrait prématurés au cours du cycle. La patiente doit utiliser une méthode de contraception non hormonale pour ne pas tomber enceinte, ce qui exigerait l'arrêt immédiat du traitement par CLÉO -35.

**Utilisation de la plaquette alvéolée :** Le premier comprimé de la plaquette que doit prendre la patiente doit venir de la partie correspondant au jour voulu de la semaine (p. ex. « LUN » pour lundi). Elle doit prendre le comprimé avec un liquide sans le croquer et à la même heure chaque jour.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

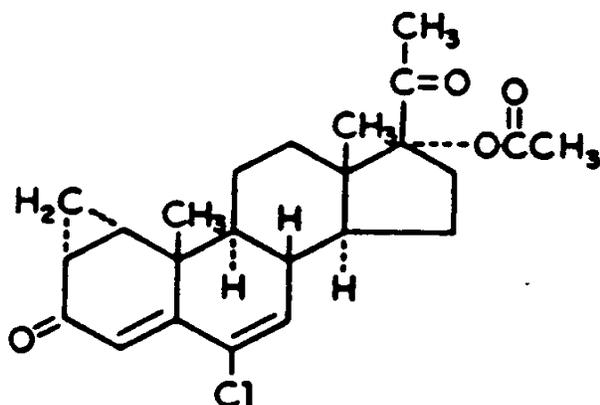
Marque de commerce : CLÉO -35

Dénomination commune : acétate de cyprotérone (INN)  
éthinylestadiol (USP)

Acétate de cyprotérone

Nom chimique : 17-acétoxy-6-chloro-1,2,11-méthylène-4,6-pregnadiène-3,20-dione

Formule développée :



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

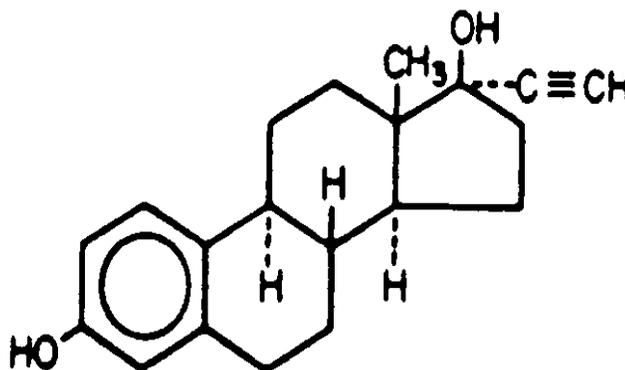
Poids moléculaire : 416,95

Description : Poudre cristalline blanche ou blanc jaunâtre, presque insoluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, aisément soluble dans l'acétone, soluble dans le méthanol et à peine soluble dans l'éthanol.  
Point de fusion : 210 °C.

**Éthinylestradiol :**

Nom chimique : 19-norpregna-1,3,5(10)-triène-20-yne-3,17-diol,(17 $\alpha$ )

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{20}H_{24}O_2$

Poids moléculaire : 296,41

Description : Poudre cristalline blanche ou blanc jaunâtre. Presque insoluble dans l'eau, Point de fusion : 180 °C à 186 °C.

**Composition**

Le comprimé contient de 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol.  
Ingrédients non médicinaux : monohydrate d'alpha-lactose, amidon de maïs, polyvidone, talc et stéarate de magnésium, saccharose, carbonate de calcium, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, glycérine et cire.

**Stabilité et conservation**

Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

**DISPONIBILITÉ ET FORMES POSOLOGIQUES**

Les comprimés CLÉO -35 sont beiges, ronds, biconvexes et dragéifiés.

Les comprimés CLÉO -35 sont offerts en plaquettes alvéolées de 21 comprimés en boîtes de 1 plaquette alvéolée de 21 comprimés, 3 plaquettes alvéolées de 63 comprimés 6 en plaquettes alvéolées de 126 comprimés.

**RENSEIGNEMENTS POUR LA PATIENTE****FEUILLET D'EMBALLAGE****CLÉO -35****Traitement de l'acné****Composition**

CLÉO -35 est une préparation qui contient, dans une proportion spécifique, deux hormones sexuelles, soit l'acétate de cyprotérone et l'éthinylestradiol. Chaque comprimé CLÉO -35 contient 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol. Les ingrédients non médicinaux de CLÉO -35 sont monohydrate d'alpha-lactose, amidon de maïs, polyvidone, stéarate de magnésium, talc, saccharose, carbonate de calcium, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, glycérine et cire.

**Mises en garde**

1. Comme toutes les associations œstroprogestatives, CLÉO -35 ne doit pas être utilisé par les femmes qui souffrent ou présentent des antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques (caillots sanguins).
2. Il semble y avoir un risque plus élevé de caillots sanguins chez les femmes qui prennent des comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylestradiol que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel. Le risque de caillots sanguins associé aux comprimés d'acétate de cyprotérone et d'éthinylestradiol semble être similaire à celui associé aux contraceptifs oraux combinés contenant du désogestrel et de la drospirénone. Pendant le traitement par CLÉO -35, les patientes ne doivent pas prendre d'associations œstroprogestatives.
3. CLÉO -35 ne doit pas être prescrit uniquement pour la contraception.
4. Pendant le traitement par CLÉO -35, il ne faut pas prendre d'œstrogènes ni de progestatifs.
5. La nécessité de continuer de prendre CLÉO -35 doit être évaluée périodiquement par votre médecin. Une fois que les signes ont complètement disparu, il faut mettre fin au traitement par CLÉO -35 après 3 ou 4 cycles.
6. La cigarette augmente le risque d'effets indésirables graves sur le cœur et les vaisseaux sanguins associés à la prise de CLÉO -35. Ce risque augmente avec l'âge (surtout après 35 ans) et est plus élevé chez les personnes qui fument 15 cigarettes par jour ou plus. Les femmes qui prennent une association œstroprogestative ne devraient pas fumer.

Certains médicaments peuvent interagir avec les associations œstroprogestatives et réduire leur efficacité contraceptive ou causer une augmentation de la fréquence des saignements intermenstruels. Vous pourriez aussi devoir utiliser une méthode de contraception non hormonale au cours du cycle pendant lequel vous prenez des médicaments qui réduisent l'efficacité des associations œstroprogestatives.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec CLÉO -35 sont notamment ceux utilisés dans le traitement des infections par le VIH (p. ex. névirapine, ritonavir) et des infections à virus de l'hépatite C (p. ex. bocéprévir, télaprévir).

**Propriétés et indications**

CLÉO -35 est utilisé pour traiter les femmes souffrant d'acné grave accompagnée de séborrhée (sécrétion excessive de sébum par la peau), de la formation ou de l'inflammation de nodules et d'une forme bénigne d'hirsutisme (pousse excessive de poils sur le visage, la poitrine, l'abdomen ou les jambes) et pour qui les antibiotiques pris par voie orale ou autre traitement disponible se sont avérés inefficaces.

CLÉO -35 ne doit pas être utilisé que si d'autres traitements contre l'acné, dont les traitements topiques et les antibiotiques pris par voie orale se sont avérés inefficaces.

L'acétate de cyprotérone que contient CLÉO -35 réduit l'activité des glandes sébacées, qui jouent un rôle important dans la poussée d'acné, entraînant ainsi la guérison ou l'atténuation de l'acné habituellement entre trois à six mois suivant le traitement.

Bien que pris comme prescrit CLÉO -35 empêche l'ovulation (voir **Comment prendre CLÉO -35**), il ne doit pas être pris uniquement pour la contraception. Par conséquent, vous ne devez pas prendre d'autre association œstroprogestative pendant le traitement par CLÉO -35. Si vous avez peur d'oublier une dose de CLÉO -35, il pourrait être préférable d'utiliser une autre méthode de contraception pour éviter de tomber enceinte.

Ce type de médicament ne convient pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre de femmes, des effets indésirables graves peuvent survenir. Votre médecin peut vous conseiller si vous souffrez d'une affection quelconque qui vous exposerait à un risque. Les associations œstroprogestatives doivent toujours être prises sous surveillance médicale.

**Vous ne devez pas prendre CLÉO -35** si vous présentez ou avez déjà présenté un des troubles suivants :

- saignement vaginal inhabituel dont la cause demeure inconnue;
- caillots sanguins dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs;
- accident vasculaire cérébral (AVC), crise cardiaque ou douleur thoracique (angine de poitrine);
- cancer du sein ou des organes génitaux connu ou soupçonné;
- trouble hormonodépendant connu ou soupçonné;
- tumeur du foie;
- ictère ou maladie du foie toujours présente;
- grave diabète associé à des troubles circulatoires;
- trouble de la vue;
- détérioration d'un trouble causant une aggravation de la surdité (otosclérose) pendant une grossesse antérieure;
- vous prenez une association œstroprogestative ou un œstrogène ou un progestatif seul;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- réaction allergique à ce médicament ou à un de ses ingrédients (voir **Composition**);
- vous souffrez d'un trouble appelé « œdème de Quincke héréditaire » ou avez déjà présenté une enflure dans une des parties du corps comme les mains, les pieds, le visage ou les voies respiratoires.

Vous ne devez pas prendre CLÉO -35 si vous êtes ou croyez être enceinte ou si vous allaitez.

Vous ne devez pas prendre CLÉO -35 si vous souffrez de diabète ou d'hypertension artérielle associés à l'obésité.

### **Pendant le traitement par CLÉO -35**

Si vous et votre médecin optez pour le traitement par CLÉO -35, vous devez tenir compte des renseignements ci-dessous.

1. Ne prenez CLÉO -35 que selon les recommandations de votre médecin. Il est important que vous preniez les comprimés conformément aux directives du médecin, sans quoi leur effet contraceptif pourrait être réduit et vous pourriez tomber enceinte.
2. Chez la femme de plus de 35 ans, le traitement par CLÉO -35 ne doit être envisagé que dans des situations exceptionnelles et seulement une fois que les risques et les bienfaits qu'ils comportent ont été soupesés par la patiente et le médecin.
3. Consultez votre médecin dans les trois mois suivant l'examen initial et à intervalles réguliers par la suite.
4. **Soyez attentives aux premiers signes d'effets indésirables et communiquez immédiatement avec votre médecin si l'une des situations suivantes survient :**

- douleur vive à la poitrine pouvant s'intensifier par l'inspiration profonde, toux accompagnée de crachats sanguins, apparition soudaine d'un essoufflement ou d'une respiration rapide, sentiment d'anxiété, grave sensation de tête légère ou graves étourdissements et battements de cœur rapides ou irréguliers. Ces symptômes peuvent témoigner de la présence d'un caillot de sang dans un poumon.
  - Douleur ou enflure d'un mollet ou le long d'une veine de la jambe, douleur ou sensibilité de la jambe parfois ressentie seulement en station debout ou pendant la marche, augmentation de la sensation de chaleur dans la jambe touchée et rougeur ou décoloration de la peau de la jambe. Ces symptômes peuvent témoigner de la présence d'un caillot de sang dans une jambe.
  - Douleur thoracique constrictive, gêne, pression, lourdeur, sensation de constriction ou de plénitude du thorax, du bras ou sous le corps du sternum; douleur irradiant au dos, à la mâchoire, à la gorge, au bras ou à l'estomac; sensation de plénitude, d'indigestion ou d'étouffement; transpiration, nausées, vomissements ou étourdissements, faiblesse, anxiété ou essoufflement extrême et battements de cœur rapides ou irréguliers. Ces symptômes peuvent témoigner d'une crise cardiaque.
  - Maux de tête ou vomissements soudains et intenses; apparition soudaine d'un trouble de la démarche, d'étourdissements, de perte de l'équilibre ou de la coordination, perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise d'épilepsie, confusion ou trouble de la vue, de la parole ou de la compréhension soudains et faiblesse ou engourdissement soudain du visage, d'un bras ou d'une jambe. Ces symptômes peuvent témoigner d'un accident vasculaire cérébral.
  - Perte soudaine partielle ou totale de la vue. Ces symptômes peuvent témoigner d'un caillot sanguin dans un œil.
  - Autres signes de caillots sanguins, dont douleur et enflure soudaines ou léger bleuissement des extrémités et abdomen aigu.
  - Douleur abdominale intense ou masse abdominale. Ces symptômes peuvent témoigner d'une tumeur du foie.
  - Dépression grave.
  - Coloration jaune de la peau (ictère).
  - Démangeaisons sur tout le corps.
  - Augmentation de la pression sanguine.
  - Enflure inhabituelle des extrémités (mains et pieds), du visage ou des voies respiratoires.
  - Masse au sein. **Demandez à votre médecin de vous apprendre à faire un auto-examen régulier des seins.**
5. Vous ne devez jamais prendre CLÉO -35 si vous croyez être enceinte. CLÉO -35 n'interrompt pas la grossesse et pourrait nuire au développement normal du bébé.
  6. Si vous désirez tomber enceinte, le médecin pourrait vous recommander d'abandonner le traitement par CLÉO -35 et d'attendre d'avoir eu au moins un cycle menstruel spontané avant de tomber enceinte. Communiquez avec votre médecin à ce sujet et pour savoir quelle méthode de contraception utiliser dans l'intervalle.
  7. Consultez votre médecin avant de recommencer à prendre une association œstroprogestative après un accouchement, une fausse couche ou un avortement thérapeutique. On sait que les hormones que contiennent les associations œstroprogestatives passent dans le lait maternel et qu'elles peuvent réduire la lactation.
  8. Si vous devez subir une chirurgie **lourde** non urgente, vous devez informer le chirurgien que vous prenez un œstroprogestatif. Il vous conseillera de cesser de le prendre un mois avant la chirurgie et de le remplacer par un autre traitement.
  9. **Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous prenez les comprimés œstroprogestatifs CLÉO -35.**
  10. **Si vous prenez ou commencez à prendre un autre médicament, dites-le à votre médecin, qu'il s'agisse d'un médicament d'ordonnance ou non ou d'un produit de santé naturel.** Ces médicaments

peuvent nuire à l'efficacité des comprimés œstroprogestatifs et à la régulation du cycle qu'ils produisent. **Vous pourriez devoir utiliser une méthode de contraception supplémentaire (méthode de barrière).**

11. Si vous souffrez d'asthme, d'épilepsie, d'une maladie cardiaque ou rénale, de rétention d'eau (par exemple enflure de la partie inférieure des jambes) ou de tout autre trouble chronique, vous devrez être suivie de près et consulter votre médecin souvent.
12. Chez une personne qui porte des verres de contact, en cas d'altérations de la vision ou de la tolérance aux verres de contact, une évaluation par un ophtalmologiste s'impose et un arrêt temporaire ou permanent du port de verres de contact doit être envisagé.
13. CLÉO -35 peut nuire aux épreuves de laboratoire. Si vous devez subir de telles épreuves, dites à votre médecin que vous prenez CLÉO -35.

Des effets indésirables autres que ceux mentionnés ici peuvent survenir. Consultez votre médecin en cas d'effets indésirables inhabituels ou particulièrement gênants.

### **Comment prendre CLÉO -35**

1. Si votre médecin le recommande, utilisez une méthode de contraception non hormonale pendant le traitement par CLÉO -35.
2. Entamez la première boîte de comprimés CLÉO -35 le premier jour des saignements menstruels.
3. Ne prenez qu'un seul comprimé par jour pendant 21 jours, puis aucun comprimé pendant les sept jours suivants.
4. Si vous devez recevoir un traitement médical quelconque, ne manquez pas de dire à votre médecin que vous prenez CLÉO -35.
5. Une fois que vous avez pris les 21 comprimés de cette boîte, attendez sept jours avant d'entamer une autre boîte. Vous devriez avoir vos règles dans les sept jours au cours desquels vous ne prenez aucun comprimé; en général de deux à quatre jours après la prise du dernier comprimé.
6. Vous prendrez toujours le premier comprimé de chaque boîte suivante le même jour de la semaine où vous avez commencé à prendre les comprimés CLÉO -35, que les saignements menstruels aient cessé (ce qui est normalement le cas) ou non.

**Remarque :** L'irrégularité de la prise des comprimés, les vomissements ou les maladies intestinales accompagnées de diarrhée, certains troubles métaboliques très rares et la prise concomitante prolongée de certains médicaments peuvent réduire l'efficacité de CLÉO -35.

### **Comprimés oubliés, vomissements ou diarrhée**

Si vous oubliez de prendre un comprimé à l'heure habituelle, vous devez le prendre, au plus, tard dans les douze heures qui suivent. Si plus de douze heures se sont écoulées, jetez le comprimé oublié et continuez de prendre les comprimés à l'heure habituelle pour éviter les saignements prématurés.

Par ailleurs, en cas de vomissements ou de diarrhée, vous devez continuer de prendre les comprimés, mais vous devez aussi utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant le reste du cycle pour ne pas tomber enceinte.

### **Surdosage**

Aucun cas d'effet indésirable grave attribuable à la prise d'une dose excessive n'a été signalé. Les symptômes de surdosage peuvent comprendre nausées, vomissements ou 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 régional, même en l'absence de symptômes.

### Absence de règles

Si vous n'avez pas de saignements pendant les sept jours au cours desquels vous ne prenez pas de comprimés, n'entamez pas une nouvelle boîte et consultez votre médecin pour vous assurer que vous n'êtes pas enceinte.

### Règles inattendues

En cas de règles pendant les trois semaines au cours desquelles vous prenez les comprimés CLÉO -35, continuez de prendre les comprimés. Les légers saignements cessent en général d'eux-mêmes. Toutefois, en cas de saignements abondants, semblables à des saignements menstruels, consultez votre médecin.

- **Au cours des trois premiers mois de la prise d'un œstroprogestatif, de nombreuses femmes ont de légers saignements ou peuvent avoir mal au cœur.** Si vous avez mal au cœur, ne cessez pas de prendre CLÉO -35. Les maux de cœur disparaissent en général d'eux-mêmes. S'ils persistent, communiquez avec votre médecin ou avec la clinique.
- **Si vous oubliez de prendre des comprimés, vous pourriez tomber enceinte.**

Le traitement par CLÉO -35 prévoit la prise de comprimés pendant 21 jours puis d'aucun comprimé pendant sept jours. Vous ne devez pas passer plus de sept jours sans prendre de comprimés.

### Signalement des effets indésirables

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet indésirable grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets indésirables et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### 3 façons de signaler :

- Remplir une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire déclaration des effets indésirables du consommateur par télécopieur ou par la poste.
  - Numéro de télécopieur sans frais 1(866) 678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire sont offerts par [MedEffet](#).

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

### Pour en savoir davantage au sujet de CLÉO -35 :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur les médicaments pour les patients. Ce document est publié sur le [Web de Santé Canada](#); le site Web du fabricant [www.altiushealthcare.ca](http://www.altiushealthcare.ca) et est offert

en téléphonant le 1 (855) 868-8440.

Le présent dépliant a été rédigé par Altius Healthcare Inc.

Dernière révision : Le 13 janvier 2017.

## **PHARMACOLOGIE**

CLÉO -35 contient deux principes actifs, l'acétate de cyprotérone et l'éthinylestradiol, des stéroïdes synthétiques qui, des points de vue de la structure et de la fonction, sont respectivement semblables à la progestérone et à l'estradiol, des hormones sexuelles endogènes.

### **Pharmacologie animale**

#### **Acétate de cyprotérone**

L'acétate de cyprotérone est un dérivé de la 17-hydroxyprogestérone qui a de puissantes propriétés progestatives, antigonadotropes et antiandrogènes.

Effets progestatifs et antigonadotropes :

Selon tous les tests classiques d'évaluation des activités progestatives, le composé est très efficace. Chez la lapine, les doses seuils qui provoquent une transformation de l'endomètre pendant la phase proliférative (test de Clauberg) sont de 0,003 à 0,01 mg quand le composé est administré par voie orale et de 0,003 mg quand il est administré par voie générale. Il est environ 100 fois plus efficace que la progestérone quand il est administré par voie générale et plus de 3000 fois plus efficace quand il est administré par voie orale. L'acétate de cyprotérone est environ 100 fois plus puissant que la progestérone pour le maintien de la grossesse. Il est aussi efficace pour inhiber l'œstrus permanent que provoque l'administration d'un undécylate d'estradiol chez des rates ovariectomisées et augmenter la concentration vaginale d'acide sialique chez des souris ovariectomisées.

Comme tous les puissants progestatifs, l'acétate de cyprotérone a des propriétés antigonadotropes qui peuvent être mises en évidence par le test d'inhibition de l'ovulation et le test d'inhibition testiculaire. L'effet anti-ovulatoire de l'acétate de cyprotérone après l'administration par voie orale ou sous-cutanée est environ trois fois plus marqué que celui de la progestérone et est comparable à celui de la noréthistérone et de l'acétate de noréthistérone.

Effets antiandrogènes :

L'acétate de cyprotérone n'a pas que des effets progestatifs, il a aussi des effets antiandrogènes. Il inhibe les effets des androgènes endogènes ou exogènes par liaison compétitive aux récepteurs des androgènes dans les organes cibles. Chez les animaux de laboratoire, l'acétate de cyprotérone produit une réduction proportionnelle à la dose du poids des glandes préputiales et une atrophie proportionnelle à la dose des glandes sexuelles annexes (prostate, vésicules séminales), ainsi qu'une atrophie du canal déférent et de l'épididyme. Il inhibe la spermatogenèse de façon proportionnelle à la dose, ce qui produit une stérilité, mais l'atrophie des cellules de Leydig n'est que légère. Chez le rat mâle, la puberté est prévenue ou retardée.

Lorsqu'il est administré à des rates gravides, l'acétate de cyprotérone perturbe la différenciation sexuelle dépendante de la testostérone chez les fœtus mâles (féminisation intra-utérine de gravité variable). Chez le rat et la rate, l'acétate de cyprotérone retarde la maturation et la croissance en longueur du squelette. Ces effets sont attribuables au retard de l'ossification du cartilage de conjugaison dépendante des hormones sexuelles (androgènes et œstrogènes). Les antiandrogènes inhibent surtout la prolifération des cellules périphériques des glandes sébacées. L'administration d'acétate de cyprotérone à des gerbilles mâles intactes ou à des gerbilles castrées recevant des androgènes entraîne une diminution marquée de la fonction des glandes sébacées.

### **Éthinylestradiol**

L'éthinylestradiol est un puissant œstrogène. Ses caractéristiques sont semblables à celles de l'œstradiol, mais contrairement à celui-ci, l'éthinylestradiol est très efficace lorsqu'il est administré par voie orale. En effet, la puissance relative de l'effet antigonadotrope et anticonceptionnel (p. ex. inhibition de l'ovulation et de l'implantation) de l'éthinylestradiol administré par voie orale est de trois à trente fois supérieure à celle de l'œstradiol administré par voie orale.

L'éthinylestradiol exerce des effets semblables à ceux d'autres œstrogènes sur le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides : chez les rats, il produit une augmentation importante de la teneur du foie en glycogène et du taux sérique de triglycérides et une diminution du taux sérique de cholestérol. Il produit aussi une augmentation légère, mais significative du poids du foie. Après un mois de traitement, on observe en outre une augmentation du taux de phospholipides. Les effets sur le métabolisme des lipides et des glucides peuvent être attribués à une activité glucocorticoïde indirecte des œstrogènes. Il est bien établi que, chez le rat, les œstrogènes stimulent les glandes surrénales et réduisent les taux de corticoïdes. L'augmentation des taux de glucocorticoïdes pourrait être responsable d'une induction de la gluconéogenèse associée à une hyperglycémie à jeun.

### **Pharmacologie chez l'humain**

Les actions suivantes, associées aux effets antiandrogènes de l'acétate de cyprotérone, ont été observées chez la femme : inhibition de l'activité des glandes sébacées, suppression des signes d'androgénisation et d'autres symptômes connexes.

L'acétate de cyprotérone est aussi un puissant progestatif et produit un effet antigonadotrope. Il intervient dans l'axe hypothalamo-hypophysaire en inhibant la hausse de la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH).

### **Pharmacocinétique**

Après l'administration par voie orale de CLÉO-35, ses deux composants (acétate de cyprotérone et éthinylestradiol) sont entièrement absorbés. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans un délai de trente minutes à trois heures.

Après l'atteinte des concentrations maximales, il y a une décroissance biphasique des concentrations des deux composants, les demi-vies d'élimination plasmatique de l'acétate de cyprotérone étant de deux à trois heures et d'environ deux jours et celles de l'éthinylestradiol, d'une à trois heures et d'environ 24 heures. La biodisponibilité absolue de l'acétate de cyprotérone est de 100 % et celle de l'éthinylestradiol, d'environ 40 % en raison d'une importante inactivation au premier passage pendant le processus d'absorption. La demi-vie d'élimination terminale de l'acétate de cyprotérone est environ deux fois plus longue que celle des autres progestatifs, ce qui produit une concentration plasmatique stable d'acétate de cyprotérone après l'administration de doses multiples.

Le principal métabolite de l'acétate de cyprotérone dans le plasma est 15 $\beta$ -hydroxyacétate de cyprotérone.

Trente pour cent de l'acétate de cyprotérone et de ses métabolites sont éliminés dans l'urine et 70 % dans les fèces, la demi-vie d'élimination étant d'environ deux jours. Pour l'éthinylestradiol, les valeurs correspondantes sont de 40 % (urine) et 60 % (fèces), et la demi-vie d'élimination est d'environ 24 heures.

Comme les deux stéroïdes passent dans le lait maternel, les nourrissons sont exposés chaque jour à environ 0,2 % de l'acétate de cyprotérone et 0,02 % de l'éthinylestradiol que prend la mère.

Une étude pharmacocinétique a été menée sur la prise de CLÉO-35 (2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol) une fois par jour pendant 21 jours par des fumeuses et des non-fumeuses (8 patientes par groupe). Les deux composants ont rapidement été absorbés.

En raison de la longue demi-vie de l'acétate de cyprotérone, la concentration plasmatique minimale a environ quadruplé et l'état d'équilibre a été atteint de six à douze jours après le début de la prise. L'aire sous la courbe (0-24 h) après 21 jours avait triplé par rapport au 1<sup>er</sup> jour. Les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol n'ont pas changé du 1<sup>er</sup> au 21<sup>e</sup> jour. L'éthinylestradiol a fait doubler la concentration de transcortine (CBG) et quadrupler celle de protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG). On n'a pas observé de différences entre les fumeuses et les non-fumeuses.

### Études cliniques

Une étude de bioéquivalence à dose unique avec répartition aléatoire et double permutation a été menée auprès de 18 femmes à jeun. Les résultats sont présentés dans les deux tableaux suivants :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

<p style="text-align: center;"><b>Cyprotérone</b> (2 x 2 mg-0,035 mg d'acétate de cyprotérone-éthinylestradiol) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètres	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
SSC <sub>0-72h</sub> ~ (pg h/ml)	178 525,23 182 326,61 (21,41)	187 050,46 191 424,62 (22,81)	95,44 %	92,42 % - 98,58 %
C <sub>max</sub> (pg/ml)	21 474,98 22 052,62 (22,95)	23 020,85 23 805,08 (25,53)	93,28 %	84,88 % - 102,53 %
T <sub>max</sub> § (h)	2,18 (39,29)	1,85 (22,72)		

\*Comprimés d'acétate de cyprotérone-éthinylestradiol respectivement à 2 mg et 0,035 mg de Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.

† Les comprimés<sup>Pr</sup> Diane<sup>MD</sup>-35 (2 mg/0,035 mg) (Bayer Inc.) ont été achetés au Canada.

~ Les valeurs SSC<sub>1</sub> et T<sub>1/2</sub> ne sont pas inscrites puisque ces paramètres ne peuvent être estimés avec précision en raison de la longue demi-vie de l'acétate de cyprotérone et le modèle de l'étude. LA SSC<sub>0-1</sub> est alors remplacée par SSC<sub>0-72</sub>

§ Valeur exprimée en moyenne arithmétique (% CV) seulement.

<p style="text-align: center;"><b>Éthinylestradiol</b>            (2 x 0,035 mg d'acétate de cyprotérone-éthinyloestradiol)            À partir des données mesurées            Moyenne géométrique            Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètres	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
SSC <sub>0-t</sub> (pg h/ml)	1768,06 1814,18 (22,56)	1830,59 1872,20 (22,68)	96,58 %	91,92 % - 101,49 %
SSC <sub>0-inf</sub> (pg h/ml)	2027,91 2062,36 (18,79)	2068,79 2106,49 (19,81)	98,02 %	94,86 % - 101,30 %
C <sub>max</sub> (pg/ml)	136,66 139,87 (22,22)	136,13 140,80 (26,84)	100,39 %	93,52 % - 107,77 %
T <sub>max</sub> § (h)	2,33 (34,08)	2,17 (24,63)		
T <sub>½ el</sub> § (h)	18,02 (18,37)	18,49 (16,15)		

\* Comprimés d'acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol respectivement à 2 mg et 0,035 mg de Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.

† Les comprimés Pr Diane<sup>MD</sup>-35 (2mg/0,035 mg) (Bayer Inc.) ont été achetés au Canada.

§ Valeur exprimée en moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Les données sur l'efficacité de CLÉO-35 (2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol) proviennent de trois essais cliniques clés menés auprès de 1462 femmes présentant des symptômes d'androgénisation (tels qu'acné, séborrhée et hirsutisme) et ayant porté sur 23 549 cycles de traitement. Après trois mois de traitement par CLÉO-35, le taux de guérison/amélioration des cas d'acné du visage était d'au moins 38 %. L'amélioration ayant été continue pendant toute la période de traitement, au bout de neuf cycles, il y avait amélioration ou normalisation chez la plupart des patientes. Selon l'évaluation faite après douze cycles de traitement, le taux d'amélioration/guérison était de 91 % et le taux de guérison totale, de 68 %. Après 36 cycles de traitement, tous les cas d'acné du visage étaient totalement guéris. Un profil d'efficacité semblable a été observé dans les cas d'acné du dos et de la poitrine. Encore une fois, après trois mois de traitement par CLÉO-35, il y avait amélioration ou guérison dans 35 à 55 % des cas. L'amélioration s'est poursuivie jusqu'à la fin du traitement, de sorte qu'après neuf à douze mois de traitement, il y avait amélioration/guérison dans 83 à 100 % des cas. Les symptômes associés à l'androgénisation (séborrhée et hirsutisme) se sont aussi atténués pendant toute la durée du traitement au cours des trois mêmes essais cliniques. Au bout de neuf cycles, de 61 à 87 % des femmes prenant CLÉO-35 avaient les cheveux et la peau moins gras. Il a fallu plus de temps pour que l'atténuation de l'hirsutisme soit significative, mais il y a eu une tendance à l'amélioration tout au long du traitement et aucun signe de plafonnement. Après 36 cycles de traitement par CLÉO-35, il y avait une atténuation de la pilosité du visage, de la poitrine et de l'abdomen chez respectivement 60, 95 et 82 % des patientes.

## TOXICOLOGIE

### Éthinylestradiol

Voir **PHARMACOLOGIE**.

Acétate de cyprotérone

Études de toxicité aiguë

Toxicité aiguë de l'association acétate de cyprotérone-éthinyloestradiol administrée dans un rapport de 40:1.

Espèce	Voie orale (mg/kg)	Voie intrapéritonéale (mg/kg)	Voie sous-cutanée (mg/kg)
Souris	>3300	>2500	>2500
Rat	>2600	14 00 <sup>2</sup>	n/d
Chien	>1000 <sup>1</sup>	n/d	n/d

<sup>1</sup> Aucun des animaux n'est mort. Il y a eu des pertes vaginales sanglantes chez une des chiennes.

<sup>2</sup> Une apathie a été observée chez les animaux. L'autopsie a mis en évidence une érosion de la muqueuse gastrique et une nécrose hépatique possible.

n/d non déterminé

### Études de toxicité chronique

Deux études de toxicité chronique ont été menées sur des groupes de rats (10/sexe/groupe) et de chiens (3/sexe/groupe) pour déterminer les effets de l'administration par gavage quotidien pendant douze semaines de doses de 0,0, 0,041, 0,41 ou 4,1 mg/kg/jour de l'association acétate de cyprotérone-éthinyloestradiol administrée dans un rapport de 40:1.

### Rat

Deux rates sont mortes pendant les six premières semaines de traitement. L'autopsie n'a pas mis en évidence de modifications macroscopiques liées au traitement. Il y a eu une réduction liée à la dose de la prise de poids chez les mâles en raison de l'altération de l'efficacité de l'assimilation des aliments. Une alopecie a été observée chez les mâles en raison d'une atrophie des follicules pileux et de la réduction de leur nombre.

Chez les rates, on a observé une réduction liée à la dose de l'index de prothrombine à la semaine 11. Une réduction significative de nombre total de globules blancs associée à une réduction du nombre de lymphocytes a été observée chez les mâles recevant la plus forte dose, mais elle n'était pas liée à la dose.

Il y a aussi eu une réduction des poids absolu et relatif de la prostate et des vésicules séminales chez les mâles, et de l'utérus, des ovaires et des glandes surrénales chez les femelles. Aucune modification histopathologique de ces organes n'a été observée. L'examen histopathologique a révélé qu'il y avait chez les mâles une hausse des lipides dans les hépatocytes périportaux et une réduction du glycogène centrolobulaire.

## Chien

Le traitement a été généralement bien toléré. Il n'a produit aucun effet ni signe clinique. Il y a eu une réduction liée au traitement des concentrations sériques de potassium après huit et douze semaines, mais les concentrations étaient toujours dans les limites de la normale. Aucun animal n'est mort. Les changements suivants ont été jugés liés au traitement :

- hyperplasie de l'endomètre à toutes les doses;
- légère kératinisation de la muqueuse vaginale à la plus forte dose (4,1 mg/kg/jour);
- développement anormalement avancé des glandes mammaires à toutes les doses chez les femelles, ainsi qu'à la dose médiane et à la plus forte dose chez les mâles;
- inhibition de la spermatogenèse à la plus forte dose;
- augmentation des éléments du tissu conjonctif dans l'épididyme avec atrophie de l'épithélium canalaire à la plus forte dose chez les mâles;
- inhibition du développement de la glande prostatique à la dose médiane et à la plus forte dose;
- hyperplasie focale de la zone glomérulée de la corticosurrénale associée à une atrophie de la zone fasciculée/réticulée de la corticosurrénale à la plus forte dose chez les mâles et les femelles.

## Pouvoir carcinogène

Au cours de deux études du pouvoir carcinogène menées sur des souris et des rats, diverses doses d'acétate de cyprotérone (ACP) ont été administrées, seules ou en association à l'éthinylestradiol (EE2). Les animaux ont été partagés en sept groupes contenant un nombre égal de mâles et de femelles (voir le tableau ci-dessous).

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
EE2	0	0	0	0	0,001	0,01	0,5

Les produits étudiés ont été mélangés aux aliments des animaux.

## Souris

Chez des souris, on a étudié pendant 105 semaines l'effet carcinogène de l'administration par voie orale (mélange aux aliments) de l'acétate de cyprotérone, seul ou en association à l'éthinylestradiol (association acétate de cyprotérone-éthinylestradiol administrée dans un rapport de 40:1).

Dans les groupes recevant la plus forte dose (groupes 4 et 7), on a observé une raréfaction ou une chute des poils pendant la majeure partie de l'étude. Il y a eu une légère réduction de la prise de poids par rapport aux valeurs témoins chez les femelles du groupe 4 et les mâles et les femelles du groupe 7. La consommation d'aliments a en général été semblable dans tous les groupes.

Les constatations suivantes étaient peut-être liées au traitement : hausse de l'incidence des masses ou nodules cutanés et alopecie chez les femelles des groupes 5, 6 et 7; augmentation du volume de l'hypophyse chez les mâles et les femelles du groupe 7; masses ou nodules hépatiques avec modifications testiculaires chez les mâles du groupe 7.

L'examen histologique a mis en évidence des modifications morphologiques liées au composé de nature proliférative (nodules hyperplasiques du foie, hypertrophie et/ou hyperplasie hépatocytaire ou nécrose 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 néoplasique (adénomes d'origine hypophysaire chez les mâles et les femelles du groupe 7 et adénocarcinome d'origine mammaire chez les femelles du groupe 7).

## Rat

L'acétate de cyprotérone, seul ou en association à l'éthinylestradiol, a été administré par voie alimentaire à des rats pendant 104 semaines aux doses données ci-dessus.

On a observé une raréfaction ou une chute des poils chez les mâles du groupe 4 et les mâles et les femelles du groupe 7. Il y a eu une réduction de la prise de poids et de la consommation moyenne d'aliments chez les mâles des groupes 4, 6 et 7 et les femelles des groupes 6 et 7. Une baisse des taux moyens d'hémoglobine et d'hématocrite après 18 et 24 mois et une légère baisse du nombre total moyen d'érythrocytes après 24 mois ont été observées chez les mâles du groupe 7. Les taux moyens de SGOT, de SGPT et de phosphatases alcalines ont légèrement varié ou modérément augmenté après 3, 6, 12, 18 et 24 mois. Une réduction du volume urinaire a été observée après 18 et 24 mois. Après 24 mois, l'incidence des cataractes était plus élevée chez les rats du groupe 7.

Les lésions macroscopiques considérées comme liées au médicament étaient les suivantes : hausse de l'incidence des masses et/ou nodules sous-cutanés; décoloration 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 augmentation du volume de l'hypophyse, surtout chez les mâles (groupes 5, 6 et 7).

L'examen microscopique a révélé qu'il y avait davantage de modifications hépatiques (nodules hyperplasiques, prolifération des canaux biliaires, accumulation de pigments dans le cytoplasme des cellules de revêtement sinusoidales et hypertrophie et/ou hyperplasie hépatocytaire) chez les animaux du groupe 7. Dans ce groupe, il y a eu davantage de lésions des organes reproducteurs chez les mâles, ainsi que de lésions rénales. L'incidence des néoplasmes mammaires (adénomes, adénocarcinomes) a été plus élevée chez les mâles et les femelles des groupes 6 et 7.

L'acétate de cyprotérone n'a pas eu d'effet mutagène *in vitro* (*Salmonella typhimurium*) ni *in vivo* (test du micronoyau chez le singe).

## TÉRATOLOGIE

Deux études ont été menées chez le rat et le lapin pour déterminer le pouvoir embryotoxique et féminisant de l'association éthinylestradiol-acétate de cyprotérone (EE2-ACP). Le tableau ci-dessous présente les doses administrées.

Groupe	Dose totale (mg/kg/jour)	=	EE <sub>2</sub> (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'éthinylestradiol et d'acétate de cyprotérone par gavage à des rates du 6e au 15e jour après l'accouplement pour déterminer son pouvoir embryotoxique et féminisant. L'administration de 0,41 et 4,1 mg/kg/jour a produit une réduction légère ou modérée de la prise de poids moyenne. Une plus forte proportion (29 %) des fœtus des rates recevant la plus forte dose (4,1 mg/kg/jour) ont présenté des altérations du squelette jugées liées au médicament. Aucun signe d'effet féminisant n'a été observé dans les groupes étudiés.

**Lapin**

On a administré une association d'éthinylestradiol et d'acétate de cyprotérone par gavage à des lapines du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour après l'accouplement pour déterminer son pouvoir embryotoxique et féminisant. L'administration de 0,41 et 4,1 mg/kg/jour a produit une réduction légère, modérée ou marquée de la prise de poids moyenne. Chez les lapines recevant la plus forte dose (4,1 mg/kg/jour), il y a eu résorption totale d'environ 85 % des embryons implantés. Le poids moyen des fœtus vivants a aussi été moindre chez les lapines recevant la plus forte dose. Aucun signe d'effet féminisant n'a été observé dans les groupes étudiés.

**Études particulières**

Deux autres études ont été menées chez le rat et le lapin pour déterminer le pouvoir féminisant de l'association éthinylestradiol-acétate de cyprotérone (EE<sub>2</sub>-ACP).

**Rat**

Des groupes de cinq rates ont reçu par voie intragastrique, du 13<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour après l'accouplement, 0,0, 0,041, 4,1 ou 41 mg/kg/jour d'une association éthinylestradiol-acétate de cyprotérone (1:40) sous forme de suspension microcristalline.

Un effet féminisant lié à la dose a été observé après l'administration de 0,41, 4,1 ou 41,0 mg/kg/jour. Chez les rates recevant la plus forte dose, le taux de résorption a été significativement plus élevé et la prise de poids a été bien moindre. On a aussi observé une féminisation de 100 % des fœtus des rates recevant la plus forte dose.

Compte tenu de l'effet antiandrogène de l'acétate de cyprotérone et de l'effet œstrogénique de l'éthinylestradiol, l'association a un effet féminisant sur les fœtus mâles après l'administration d'une dose de 0,41 mg/kg/jour. On a déterminé que le seuil de survenue de cet effet chez le rat était d'entre 0,041 et 0,41 mg/kg/jour.

**Lapin**

Des groupes de cinq lapines ont reçu par voie intragastrique, du 13<sup>e</sup> au 29<sup>e</sup> jour après l'accouplement, 0,0, 0,041, 0,41, 1,23, 4,1 ou 41,0 mg/kg/jour d'une association d'éthinylestradiol et d'acétate de cyprotérone (1:40) sous forme de suspension microcristalline.

## RÉFÉRENCES

- 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.
- 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.
- 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.
- Binkley KE, Davis A, 3<sup>rd</sup>. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(3):546-50.
- 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.
- Carlborg L. Cyproterone acetate versus levonogestrel combined with ethinyl estradiol in the treatment of acne. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1986; 134:29-32.
- De Cecco L, Capitano GL, Bertolini S, Croce S, Centonze A. Clinical and metabolic effects of a new estrogen-antiandrogen low dose combination. In: Schindler AE, ed. *Antiandrogen- estrogen therapy for signs of androgenization (New developments in biosciences; 3)* Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1987; 167-173.
- Diane<sup>®</sup>-35 Product Monograph by Bayer Inc. (Control # 169560) Date of revision: February 11, 2014.
- 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.
- Ernst E, Schmolzl Ch, Matrai A, Schramm W. Hemorheological effects of oral contraceptives. *Contraception* 1989; 40(5):571-80.
- 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.
- 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.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.

- 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.
- Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161(20):2417-29.
- RAN-Cyproterone acetate and ethinyl estradiol tablets, Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc. Product Monograph.
- Seaman, HE, de Vries CS, Farmer RDT. Venous thromboembolism associated with cyproterone acetate in combination with ethinylestradiol (Dianette<sup>®</sup>): observational studies using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2004;13:427-436.
- 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.
- Spona J, Huber J, Schmidt JB. Ovulation inhibitory effect of SH B 902 AE (Diane-35) - a new antiandrogen-estrogen combination. In: Schindler AE, ed. *Antiandrogen-estrogen therapy for signs of androgenization (New developments in biosciences; 3)* Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1987; 51-58.
- van Hylekama 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.
- 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.
- 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.