

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Elisaexeltis 2 mg/0,035 mg comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé enrobé contient 2 mg d'acétate de cyprotérone et 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé enrobé contient 31,115 mg de lactose monohydraté et 19,371 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

Chaque comprimé est rond, beige et exempt d'inscription.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes (avec ou sans séborrhée) et/ou de l'hirsutisme chez la femme en âge de procréer.

Pour le traitement de l'acné, Elisaexeltis doit être utilisé uniquement après l'échec d'un traitement topique ou d'une antibiothérapie systémique.

Elisaexeltis est également un contraceptif hormonal. Dès lors, il ne peut pas être utilisé en association avec d'autres contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.3).

4.2 Posologie et mode d'administration

Elisaexeltis inhibe l'ovulation et prévient ainsi la conception. Les patientes qui utilisent Elisaexeltis ne peuvent donc pas utiliser d'autres contraceptifs hormonaux, car cela les exposerait à une dose excessive d'hormones, ce qui n'est pas nécessaire pour garantir une contraception efficace.

Posologie

Premier cycle de traitement : Un comprimé par jour pendant 21 jours, si pas d'utilisation antérieur d'un contraceptif hormonal (au cours du mois précédent), la prise des comprimés doit débuter le premier jour du cycle menstruel (le premier jour des règles est considéré comme Jour 1). Il est également possible de débuter entre le 2^e et le 5^e jour mais il est alors recommandé, durant le premier cycle, d'utiliser également une méthode supplémentaire par barrière pendant les 7 premiers jours de prise des comprimés.

Cycles suivants : Chaque cycle ultérieur débute après une période sans comprimés de 7 jours faisant suite au cycle précédent. Au cours de cet intervalle, on observe habituellement une hémorragie de privation. Les saignements débutent le plus souvent 2 à 3 jours après la prise

du dernier comprimé et ne se terminent pas nécessairement avant d'entamer la plaquette suivante.

Lorsqu'Elisaexeltis est également utilisé pour son effet contraceptif, il est impératif de respecter scrupuleusement les instructions formulées ci-dessus. Si aucun saignement ne survient durant la pause sans comprimés, il faut exclure toute éventualité de grossesse avant d'entamer la plaquette suivante.

En cas de passage d'un contraceptif oral à Elisaexeltis, si ce médicament est également utilisé pour son effet contraceptif, suivez les instructions fournies ci-dessous :

Remplacement d'un contraceptif oral combiné (COC) de 21 jours : Prendre le premier comprimé d'Elisaexeltis le premier jour qui suit immédiatement la fin du traitement contraceptif oral précédent. Il n'est pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

Remplacement d'une pilule combinée prise en continu (comprimés de 28 jours) : Elisaexeltis doit être commencé après avoir pris le dernier comprimé avec hormone de la plaquette de pilules prises en continu. Le premier comprimé d'Elisaexeltis sera pris le jour suivant. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de prendre des mesures contraceptives complémentaires.

Remplacement d'une autre méthode contraceptive combinée (anneau vaginal ou patch transdermique) :

En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, prendre le 1^{er} comprimé d'Elisaexeltis le jour du retrait du dernier anneau ou patch d'un emballage pour un cycle ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose.

Remplacement d'un contraceptif exclusivement progestatif (minipilule (PPS), injectable, implant) ou après un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif :

La femme peut passer de la minipilule à Elisaexeltis à tout moment (d'un implant le jour de son retrait, d'un injectable au moment prévu pour l'injection suivante). Dans tous ces cas, on doit lui conseiller d'utiliser en plus des mesures contraceptives complémentaires (contraception de barrière) pendant les 7 premiers jours de prise de comprimés. Les pilules restantes à progestatif seul doivent être jetées.

Utilisation après un accouchement ou un avortement :

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

Après une grossesse ou un avortement du 2^{ème} trimestre, Elisaexeltis peut être commencé entre le 21^{ème} et le 28^{ème} jour après un accouchement par voie vaginale ou après l'avortement, pour autant que la patiente soit entièrement mobile et qu'il n'y ait pas de complications puerpérales. Si le traitement commence après le 28^{ème} jour, des mesures contraceptives complémentaires (contraception de barrière) devront être prises pendant les 7 premiers jours de prise de la pilule. S'il y a déjà eu des rapports sexuels non protégés, une grossesse éventuelle doit être exclue avant que la femme ne commence Elisaexeltis ou bien il faut attendre les premières règles. Étant donné que la première ovulation post-partum peut survenir avant la première hémorragie, une autre méthode de contraception doit être utilisée durant la période séparant l'accouchement et le premier cycle de comprimés. L'allaitement est contre-indiqué pendant un traitement par Elisaexeltis.

Après un avortement au cours du premier trimestre, la prise d'Elisaexeltis peut débuter immédiatement. Dans ce cas, aucune autre mesure contraceptive n'est nécessaire.

Durée d'utilisation

La période nécessaire pour soulager les symptômes est d'au moins trois mois. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée périodiquement par le médecin traitant.

Circonstances particulières nécessitant une contraception complémentaire

Administration incorrecte : Un comprimé oublié doit être pris le plus rapidement possible et les comprimés suivants au moment habituel ; si la patiente peut le prendre dans les 12 heures qui suivent l'heure correcte de prise, la protection contraceptive sera maintenue. Si elle est **plus de 12 heures** en retard pour prendre un comprimé, la fiabilité contraceptive peut être diminuée. En cas de comprimés oubliés il faut se conformer aux 2 principes de base suivants :

1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours.
2. Il est nécessaire de prendre des comprimés pendant 7 jours consécutifs pour obtenir une suppression adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien.

Par conséquent, pour la pratique, les conseils suivants peuvent être donnés :

Semaine 1 :

La patiente doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite elle continue à prendre les comprimés suivants au moment habituel. Une contraception de barrière supplémentaire non hormonale (à l'exception des méthodes du rythme ou de la température), comme p.ex. un préservatif, doit être utilisée pendant les 7 jours suivants, lors de la prise des 7 comprimés suivants. S'il y a eu des rapports sexuels dans les 7 jours précédents, il faut considérer la possibilité d'une grossesse. Plus grand est le nombre de comprimés oubliés et plus on approche de l'intervalle normal sans comprimés, plus grand est le risque de grossesse.

Semaine 2 :

La patiente doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite, elle continue à prendre les comprimés suivants au moment habituel. A condition que la femme ait pris ses comprimés correctement pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire. Cependant, s'il n'en était pas ainsi ou si elle a oublié plus d'un comprimé, on conseillera à la femme de prendre des précautions supplémentaires (contraception de barrière) pendant 7 jours.

Semaine 3 :

Le risque d'une fiabilité réduite est grand en raison de l'approche de l'intervalle sans comprimés. Cependant, en modifiant le schéma de prise, on peut encore éviter une diminution de la protection contraceptive. Si la femme se tient à une des 2 options suivantes, aucune précaution contraceptive supplémentaire n'est nécessaire, à condition que dans les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, la femme ait pris tous ses comprimés correctement. S'il n'en était pas ainsi on conseillera à la femme de suivre la première option et également de prendre des mesures supplémentaires pendant les 7 jours suivants.

1. La patiente doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle y pense, même si cela revient à prendre deux comprimés en même temps. Ensuite elle continue à prendre les comprimés suivants au moment habituel. Elle doit commencer la plaquette suivante immédiatement après avoir terminé la plaquette en cours, donc sans pause entre les plaquettes. Dans cette situation, il est peu probable qu'une hémorragie de privation survienne avant la fin de la deuxième plaquette. Il est possible qu'une hémorragie intermenstruelle se produise durant les jours de prise de comprimés, mais ce phénomène n'est pas cliniquement significatif.
2. On peut également conseiller à la femme d'arrêter la prise des comprimés de la plaquette en cours. Elle observe alors un intervalle sans comprimés de 7 jours au plus, (y compris les jours où elle a oublié des comprimés) et ensuite elle continue avec la plaquette suivante. Si la patiente ne présente pas d'hémorragie de privation au cours de la pause sans comprimés après la fin de la deuxième plaquette, il faut écarter l'éventualité d'une grossesse avant d'entamer la plaquette suivante.

Troubles gastro-intestinaux : Les vomissements et la diarrhée peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux, car ils empêchent leur absorption complète. La patiente doit continuer à prendre les comprimés de la plaquette en cours. Une contraception supplémentaire non hormonale (à l'exception des méthodes du rythme ou de la température) doit être utilisée durant les troubles gastro-intestinaux et pendant les 7 jours suivant ces troubles. Si ces 7 jours vont au-delà de la fin d'une plaquette, la patiente doit entamer la plaquette suivante sans faire de pause. Si des vomissements surviennent dans les 3 à 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, il convient de suivre les mêmes recommandations qu'en cas d'oubli d'un comprimé, comme indiqué à la rubrique « Que faire en cas d'oubli de comprimés ». Si la femme veut éviter de modifier son calendrier normal de prise des comprimés, elle devra prélever le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) dans une autre plaquette. Dans ce cas, une hémorragie de privation ne devrait pas survenir avant la fin de la deuxième plaquette. Si la patiente ne présente pas d'hémorragie de privation au cours de la pause sans comprimés observée après la fin de la deuxième plaquette, il convient d'exclure l'éventualité d'une grossesse avant d'entamer la plaquette suivante. S'il est probable que le trouble gastro-intestinal se prolonge, il faut envisager d'autres méthodes de contraception.

Durée d'utilisation

La durée du traitement dépend de la sévérité des symptômes androgénisants et de leur réponse au traitement. Généralement, le traitement doit se poursuivre pendant plusieurs mois. Trois mois au moins sont nécessaires pour obtenir une amélioration des symptômes. L'acné et la séborrhée réagissent habituellement plus rapidement que l'hirsutisme. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée régulièrement par le médecin traitant.

Si les symptômes réapparaissent quelques semaines ou quelques mois après l'arrêt d'Elisaexeltis, on peut recommencer un traitement par Elisaexeltis. Lors de la réinstauration d'Elisaexeltis (après un intervalle sans pilule de 4 semaines ou plus), il faut tenir compte du risque accru de thrombo-embolie veineuse (TEV) (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Informations complémentaires sur les populations spéciales

Population pédiatrique

La prise d'Elisaexeltis n'est indiquée qu'après les premières règles.

Population âgée

Sans objet. Elisaexeltis n'est pas indiqué après la ménopause.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Elisaexeltis est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'une maladie hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale (voir rubrique 4.3).

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Elisaexeltis n'a pas fait l'objet d'une étude spécifique parmi les patientes présentant une insuffisance rénale. Les données disponibles n'indiquent pas la nécessité de modifier le traitement pour cette population.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Utilisation concomitante avec un autre contraceptif hormonal (voir rubrique 4.1)

Les préparations contenant des associations œstro-progestatives ne peuvent pas être utilisées en présence de l'une des affections mentionnées ci-dessous. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois durant leur utilisation, le produit doit être arrêté immédiatement.

- Thromboembolie veineuse (TEV) en cours ou antécédent de TEV avérée (p. ex. thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), chirurgie majeure avec immobilisation prolongée
- Événements thrombotiques ou emboliques en cours ou antécédents de tels événements (accident vasculaire cérébral (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC ischémique, AVC hémorragique), angor, infarctus du myocarde).
- Affections héréditaires ou acquises prédisposant aux maladies thromboemboliques veineuses ou artérielles, p. ex. troubles de la coagulation (tels que résistance à la protéine C activée (RPCa)), valvulopathie et fibrillation auriculaire, mutations thrombogènes connues (telles que déficit en antithrombine III, déficit en protéine C, déficit en protéine S, hyperhomocystéinémie et antiphospholipidiques (anticorps anticardiolipine, anticoagulant lupique))
- Facteur(s) de risque sévère(s) et/ou multiples de thrombose veineuse ou artérielle (voir rubrique 4.4), tels que :
 - Diabète sucré sévère avec atteintes vasculaires.
 - Hypertension sévère ou non contrôlée ou hypertension associée à une affection vasculaire
 - Dyslipoprotéinémie sévère
- Antécédents de migraine accompagnée de symptômes neurologiques focaux.
- Présence ou antécédents d'affections hépatiques sévères, p. ex. hépatite virale évolutive et cirrhose sévère, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas redevenues normales
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
- Présence ou antécédents de cancer du sein
- Hémorragies vaginales dont la cause n'a pas pu être élucidée.
- Méningiome ou antécédents de méningiome
- Grossesse avérée ou suspectée (voir rubrique 4.6)
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

Elisaexeltis est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, et le dasabuvir, ou médicaments contenant glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (voir rubrique 4.5).

Consulter également les recommandations cliniques nationales en vigueur pour les COC.

L'utilisation d'Elisaexeltis est contre-indiquée chez l'homme.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Examen médical

Avant d'instaurer un traitement par contraceptifs oraux (et à intervalles réguliers par après), chaque patiente doit faire l'objet d'une évaluation incluant une anamnèse médicale personnelle et familiale. L'examen clinique doit être guidé par ces éléments, par les contre-indications (rubrique 4.3) et par les mises en garde (rubrique 4.4) s'appliquant au médicament. Ces examens doivent être régulièrement répétés. Des examens médicaux réguliers sont également importants dans la mesure où des contre-indications (par ex. une attaque ischémique transitoire) ou des facteurs de risque (par ex. antécédents familiaux de thrombose veineuse ou artérielle) peuvent apparaître pour la première fois au cours de l'utilisation d'Elisaexeltis. La fréquence et la nature de ces évaluations seront basées sur les recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente individuelle ; elles doivent

toutefois inclure une mesure de la tension artérielle et, si le clinicien l'estime nécessaire, un examen des seins, de l'abdomen et un examen pelvien, y compris une cytologie cervicale.

L'éventualité d'une grossesse devra être exclue avant l'instauration du traitement.

Des saignements vaginaux non diagnostiqués pouvant être dus à des affections sous-jacentes doivent faire l'objet d'une évaluation.

Mises en garde :

Elisaexeltis est composé d'acétate de cyprotérone (un progestatif) et d'éthinylestradiol (un estrogène) ; il est administré pendant 21 jours d'un cycle mensuel. Sa composition est donc similaire à celle d'un contraceptif oral combiné (COC). L'expérience clinique et épidémiologique sur les combinaisons oestrogènes/progestatifs comme Elisaexeltis repose principalement sur les COCs. Les mises en garde suivantes concernant l'utilisation de COC sont dès lors également valables pour Elisaexeltis.

Les femmes doivent être informées du fait qu'Elisaexeltis n'offre aucune protection contre les infections par le VIH (SIDA) et contre les autres infections sexuellement transmissibles.

Affections nécessitant un suivi médical strict

En présence de l'un des problèmes/facteurs de risque mentionnés ci-dessous, il convient d'évaluer le rapport entre les bénéfices et les risques éventuels de l'utilisation d'Elisaexeltis pour chaque femme individuelle et d'en parler avec la patiente avant qu'elle décide de commencer à utiliser Elisaexeltis. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de première apparition de l'un de ces problèmes ou facteurs de risque, la patiente doit contacter son médecin. Le médecin doit alors décider de poursuivre ou d'arrêter l'utilisation d'Elisaexeltis :

- Diabète sucré associé à une affection vasculaire légère ou à une forme légère de néphropathie, rétinopathie ou neuropathie
- Hypertension insuffisamment contrôlée, soit une TA systolique >140 à 159 mmHg ou une TA diastolique > 90 à 94 mmHg (voir également rubrique 4.4 « Motifs d'un arrêt immédiat d'Elisaexeltis »)
- porphyrie
- dépression clinique
- obésité
- migraine
- maladies cardiovasculaires
- chloasma

Les patientes ayant un antécédent de dépression ou de toute affection mentionnée ci-dessus doivent être surveillées tout au long de leur traitement par Elisaexeltis.

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

Si, chez les femmes souffrant d'hirsutisme, les symptômes sont apparus récemment ou se sont manifestement aggravés, on doit alors en élucider la cause (tumeur productrice d'androgènes, déficience enzymatique surrénalienne) par le biais d'un diagnostic différentiel.

Motifs d'un arrêt immédiat d'Elisaexeltis :

En cas d'arrêt de la contraception orale, une contraception non hormonale doit être utilisée pour assurer le maintien de la protection contraceptive, si nécessaire.

1. Apparition de céphalées migraineuses chez des femmes qui n'en ont jamais souffert. Exacerbation de migraines ou céphalées de fréquence ou d'intensité inhabituelles.
2. Trouble visuel ou auditif subit, ou autre trouble soudain de la perception.
3. Premiers signes de thrombose ou de caillots sanguins (par ex. douleur ou gonflement inhabituel d'une ou des deux jambes, douleur subite lors de la respiration ou de la toux sans raison apparente). Sensation de douleur et d'oppression au niveau de la poitrine.
4. Au moins 4 semaines avant une chirurgie majeure programmée (par ex. chirurgie abdominale ou orthopédique), toute opération aux jambes, traitement médicamenteux contre les varices ou immobilisation à longue durée, par ex. suite à un accident ou à une opération. Ne reprendre le traitement que lorsque le patient est entièrement valide depuis 2 semaines. Dans le cas d'une opération urgente, une prophylaxie de la thrombose est généralement indiquée, par ex. au moyen d'une héparine sous-cutanée.
5. Apparition d'ictère, d'hépatite, de prurit sur tout le corps.
6. Augmentation significative de la tension artérielle.
7. Apparition d'une dépression sévère.
8. Douleur abdominale haute sévère ou hypertrophie du foie.
9. Méningiome :
Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone, principalement à des doses élevées de 25 mg et plus et sur une durée prolongée (voir rubrique 5.1). Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient, tout traitement contenant de la cyprotérone, y compris Elisaexeltis, doit être interrompu par mesure de précaution.
10. Exacerbation évidente d'affections connues pour s'aggraver lors de l'utilisation d'une contraception hormonale ou durant la grossesse (voir rubrique 4.4 « Affections s'aggravant pendant la grossesse ou au cours d'un traitement antérieur par COC ou Elisaexeltis » sous le titre « Autres affections »).
11. La grossesse est un motif d'arrêt immédiat (voir rubrique 4.6)

Troubles circulatoires

Les utilisatrices d'Elisaexeltis doivent être expressément invitées à contacter leur médecin en cas de symptômes possibles de thrombose. Si une thrombose est suspectée ou confirmée, l'utilisation d'Elisaexeltis doit être arrêtée. Une contraception adéquate doit être instaurée en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumarines).

Thromboembolie veineuse

L'utilisation d'un COC quelconque ou d'Elisaexeltis est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV), y compris de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire, par rapport à une absence d'utilisation. Dans des cas extrêmement rares, une thrombose a été signalée dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétinienes, chez des utilisatrices de contraceptifs hormonaux.

Le risque excédentaire de TEV est le plus élevé durant la première année durant laquelle une femme commence à utiliser Elisaexeltis ou lorsqu'elle recommence à le prendre ou commence à le prendre (après avoir utilisé un autre contraceptif) après un intervalle sans pilule d'au moins un mois. Ce risque accru est moins élevé que le risque de TEV associé à la grossesse, estimé à 60 cas pour 100 000 grossesses.

Ces affections n'aboutissent pas toujours à une guérison complète ; dans 1-2 % des cas, la TEV a une issue fatale.

Les études épidémiologiques montrent que l'incidence de la TEV est 1,5 à 2 fois plus élevée chez les utilisatrices d'Elisaexeltis que chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel et peut être similaire au risque inhérent aux COC à base de désogestrel/gestodène/drospirénone. Une thrombo-embolie veineuse (TEV), se

manifestant sous la forme d'une thrombose veineuse profonde et/ou d'une embolie pulmonaire, peut survenir pendant l'utilisation de toute COC.

Les études épidémiologiques montrent que l'incidence de la TEV chez les femmes utilisant un contraceptif oral contenant une faible quantité d'estrogènes (< 50 µg d'éthinylestradiol), atteint 40 cas pour 100 000 femmes-années. Chez les non-utilisatrices, l'incidence atteint 5 à 10 cas pour 100 000 femmes-années.

Certaines données épidémiologiques ont montré que l'incidence de TEV est plus élevée chez les femmes utilisant Elisaexeltis que chez celles utilisant un COC à faible teneur en estrogènes (< 50 µg).

Les signes/symptômes fréquemment associés à une thrombose veineuse ou artérielle ou à un accident vasculaire cérébral peuvent inclure :

- douleur et/ou gonflement inhabituel(le) au niveau d'une jambe
- douleur sévère soudaine dans la poitrine, irradiant ou non dans le bras gauche
- essoufflement soudain
- apparition soudaine d'une toux
- toute céphalée inhabituelle, sévère, prolongée
- perte de vision soudaine, partielle ou complète
- diplopie
- trouble de l'élocution ou aphasie
- vertige
- collapsus avec ou sans épilepsie focale
- faiblesse ou engourdissement très marqué affectant soudainement un côté ou une partie du corps
- troubles moteurs
- abdomen « aigu ».

Le risque de TEV augmente avec :

- l'âge
- le tabagisme (le risque s'intensifie encore en cas de tabagisme important et à mesure que l'âge augmente, en particulier chez les femmes de plus de 35 ans. Les femmes âgées de plus de 35 ans doivent être fortement encouragées à ne pas fumer si elles souhaitent utiliser Elisaexeltis)
- l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)
- l'existence d'antécédents familiaux positifs (c.-à-d. thromboembolie veineuse ou artérielle dans la fratrie ou chez un parent à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire ou acquise est suspectée, la patiente sera orientée vers un spécialiste pour conseil avant de débiter la prise d'Elisaexeltis ou de tout contraceptif hormonal (voir rubrique 4.4 pour plus d'informations sur les facteurs biochimiques, sous le titre 'Autres facteurs influençant les événements circulatoires')
- immobilisation prolongée, chirurgie majeure, toute chirurgie des jambes ou traumatisme majeur. Dans de tels cas, il est recommandé d'arrêter la prise du COC ou d'Elisaexeltis (en cas de chirurgie programmée, au moins quatre semaines auparavant) et de reprendre le contraceptif oral au plus tôt deux semaines après une remobilisation complète. Un traitement antithrombotique doit être envisagé si l'utilisation d'Elisaexeltis n'a pas été interrompue préalablement.

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel des varices et de la thrombophlébite superficielle dans la thromboembolie veineuse.

Lors de la reprise du traitement, il faut prendre en compte le risque accru de maladies thromboemboliques pendant la période du post-partum (voir rubrique 4.2 et, pour toute information sur le thème « Grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6)

Affections artérielles associées aux maladies thromboemboliques

Les études épidémiologiques ont également associé l'utilisation des contraceptifs hormonaux ou d'Elisaexeltis à un risque accru de troubles tels que les accidents vasculaires cérébraux, les accidents ischémiques transitoires et les infarctus du myocarde, qui sont secondaires aux événements thromboemboliques artériels. Une thrombo-embolie artérielle peut menacer le pronostic vital ou avoir une issue fatale. Les autres facteurs de risque de thromboembolie artérielle incluent :

- l'âge
- le tabagisme (le risque s'intensifie encore en cas de tabagisme important et à mesure que l'âge augmente, en particulier chez les femmes de plus de 35 ans. Les femmes âgées de plus de 35 ans doivent être fortement encouragées à ne pas fumer si elles souhaitent utiliser Elisaexeltis)
- l'existence d'antécédents familiaux positifs (c.-à-d. thromboembolie veineuse ou artérielle dans la fratrie ou chez un parent à un âge relativement jeune). En cas de suspicion de prédisposition héréditaire ou acquise, la femme doit être orientée vers un spécialiste pour être conseillée avant de décider ou non d'utiliser un contraceptif hormonal ou Elisaexeltis.
- l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)
- la dyslipoprotéïnémie
- l'hypertension
- les valvulopathies
- la fibrillation auriculaire
- la présence de migraine. Une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des migraines (qui peut être un signe avant-coureur d'accident vasculaire cérébral) durant la prise de COC ou d'Elisaexeltis peut justifier l'arrêt immédiat de ces produits.

Autres facteurs influençant les événements circulatoires

Le groupe d'utilisatrices d'Elisaexeltis comme traitement de l'acné sévère ou de l'hirsutisme modérément sévère inclura probablement des patientes présentant un risque cardiovasculaire intrinsèquement accru comme c'est le cas du syndrome des ovaires polykystiques.

D'autres affections médicales ayant été mises en rapport avec des troubles circulatoires incluent le diabète sucré, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (p. ex. maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et la drépanocytose.

Les facteurs biochimiques pouvant indiquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle incluent la résistance à la protéine C activée (APC), l'hyperhomocystéinémie, le déficit en antithrombine III, le déficit en protéine C, le déficit en protéine S, les anticorps antiphospholipidiques (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique).

Lors de l'évaluation du rapport bénéfice/risque, le médecin doit tenir compte du fait qu'un traitement adéquat d'une affection peut réduire le risque associé de thrombose, et que le risque associé à la grossesse est plus élevé que celui associé à l'utilisation des COC ou à l'utilisation d'Elisaexeltis.

Tumeurs

Comme beaucoup d'autres stéroïdes, Elisaexeltis administré à des doses très élevées et pendant la majorité de la vie de l'animal, s'est avéré augmenter l'incidence des tumeurs, y compris les carcinomes, dans le foie des rats. La signification de cette observation pour l'être humain est inconnue.

De nombreuses études épidémiologiques ont évalué le risque de cancer de l'ovaire, de

l'endomètre, du col de l'utérus et du sein chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés. Les données probantes indiquent clairement que les contraceptifs oraux combinés fortement dosés confèrent une protection importante contre le cancer de l'ovaire et de l'endomètre. Toutefois, on ignore si de faibles doses de COC ou d'Elisaexeltis confèrent également un effet protecteur de même ampleur.

Cancer du sein

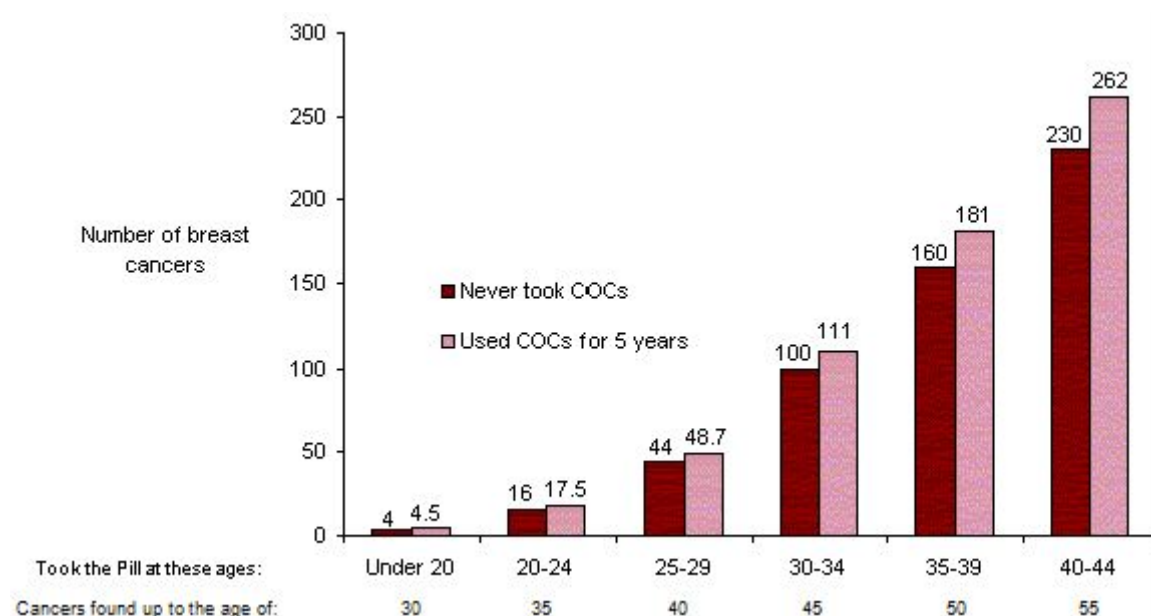
Une méta-analyse de 54 études épidémiologiques a montré que les femmes utilisant actuellement des contraceptifs oraux combinés (COC) présentent un risque relatif légèrement accru (RR=1,24) de diagnostic de cancer du sein. Le schéma de risque accru observé peut être dû à un diagnostic de cancer du sein plus précoce chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à une combinaison de ces deux éléments. Les cancers du sein supplémentaires diagnostiqués chez les femmes utilisant actuellement un COC ou chez celles ayant utilisé un COC au cours des dix dernières années seront plus susceptibles d'être localisés au sein que les cancers observés chez les femmes qui n'en ont jamais pris.

Le cancer du sein est rare parmi les femmes de moins de 40 ans, qu'elles prennent ou non des COC. Bien que ce risque de base augmente avec l'âge, l'augmentation du nombre de cas de cancer du sein diagnostiqués chez les femmes utilisant actuellement ou depuis peu un COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein (voir graphique). Ces études ne fournissent aucune preuve de relation de cause à effet.

Le principal facteur de risque pour le cancer du sein chez les utilisatrices de COC est l'âge auquel les femmes arrêtent le COC ; plus la femme est âgée au moment de l'arrêt, plus le nombre de cancers du sein diagnostiqués est élevé. La durée d'utilisation est moins importante et le risque excédentaire disparaît progressivement au cours des 10 années qui suivent l'arrêt du COC, de sorte qu'après 10 ans, le risque ne semble plus augmenté.

L'augmentation éventuelle du risque de cancer du sein doit être discutée avec l'utilisatrice et mise en balance avec les bénéfices des COC, en tenant compte des données prouvant la protection conférée par ces produits contre le risque de développer d'autres cancers (p. ex. cancer de l'ovaire et de l'endomètre).

Nombres cumulatifs estimés de cancers du sein diagnostiqués pour 10 000 femmes sur une période incluant 5 ans d'utilisation et jusqu'à 10 ans après l'arrêt du COC, par rapport aux nombres de cancers du sein diagnostiqués chez 10 000 femmes n'ayant jamais utilisé de COC.



Cancer du col de l'utérus

Le facteur de risque le plus important pour le cancer du col de l'utérus est une infection HPV persistante. Certaines études épidémiologiques ont indiqué qu'une utilisation des COC à long terme pouvait contribuer à ce risque élevé, mais la controverse persiste quant à savoir si ces résultats ne sont pas imputables à des facteurs de confusion, tels que le dépistage du cancer du col de l'utérus et les comportements sexuels incluant l'utilisation de contraceptifs mécaniques.

Cancer du foie

De rares cas de tumeurs hépatiques bénignes et, plus rarement encore, de tumeurs hépatiques malignes évoluant vers des cas isolés d'hémorragie intra-abdominale menaçant la vie de la patiente ont été observés après l'utilisation de substances hormonales telles que celles contenues dans Elisaexeltis. En cas de douleurs abdominales hautes sévères, d'hypertrophie du foie ou de signes d'une hémorragie intra-abdominale, la possibilité d'une tumeur hépatique doit être envisagée dans le diagnostic différentiel.

Les tumeurs malignes peuvent menacer le pronostic vital ou avoir une issue fatale.

Autres maladies

On ne peut écarter la possibilité que certaines maladies chroniques puissent occasionnellement s'aggraver pendant l'utilisation d'Elisaexeltis.

Hyperlipidémies connues

Chez les femmes atteintes d'hypertriglycéridémie (ou chez lesquelles il existe des antécédents familiaux), il peut exister un risque accru de pancréatite en cas d'utilisation de COC ou d'Elisaexeltis.

Les femmes atteintes d'une hyperlipidémie présentent un risque accru de maladie artérielle (voir rubrique 4.4 « Troubles circulatoires »). Toutefois, un dépistage systématique des femmes sous COC ou Elisaexeltis n'est pas indiqué.

Tension artérielle

L'hypertension constitue un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde (voir rubrique 4.4 « Affections artérielles associées aux maladies thromboemboliques »). Bien que de légères augmentations de la tension artérielle aient été

rapportées chez de nombreuses femmes utilisant un COC ou une association œstro-progestative telle qu'Elisaexeltis, les augmentations cliniquement significatives sont rares. Toutefois, en cas d'hypertension prolongée pendant l'utilisation d'Elisaexeltis, un traitement antihypertenseur devra habituellement être instauré dès le seuil de 160/100 mmHg chez les patientes ne présentant pas de complications ou de 140/90 mmHg chez celles présentant des lésions aux organes cibles, une maladie cardiovasculaire établie, un diabète ou des facteurs de risque cardiovasculaire accru. La décision de poursuivre ou non l'utilisation d'Elisaexeltis sera prise à des valeurs artérielles basses et une contraception alternative pourra être proposée.

Affections s'aggravant pendant la grossesse ou au cours d'un traitement antérieur par COC ou Elisaexeltis

Il a été signalé que les affections suivantes s'étaient produites ou aggravées tant pendant la grossesse que pendant l'utilisation d'un COC ou d'une association œstro-progestative telle qu'Elisaexeltis. Il convient d'arrêter la prise d'Elisaexeltis si l'une des affections suivantes apparaît :

- Jaunisse et/ou prurit associé à une cholestase
- Les COC ou Elisaexeltis peuvent augmenter le risque de formation de calculs biliaires et peuvent aggraver une atteinte existante
- Lupus érythémateux disséminé
- Herpes gestationis
- Perte d'audition liée à une otospongiose
- Drépanocytose
- Dysfonction rénale
- Angio-œdème héréditaire (les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'angio-œdème héréditaire et acquis)
- Épilepsie
- Toute autre affection qui se serait aggravée chez une femme au cours de la grossesse ou lors de l'utilisation préalable d'un COC ou d'Elisaexeltis.

Troubles de la fonction hépatique

Les troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt du COC ou d'Elisaexeltis jusqu'à ce que la fonction hépatique soit redevenue normale.

Diabète (sans atteinte vasculaire)

Les femmes diabétiques insulino-dépendantes ne présentant pas de maladie vasculaire peuvent utiliser Elisaexeltis. Il faut toutefois garder à l'esprit que tous les diabétiques présentent un risque accru de maladie artérielle, un élément dont il faut tenir compte lorsque l'on prescrit des COC ou Elisaexeltis. L'utilisation d'Elisaexeltis est contre-indiquée chez les femmes diabétiques présentant une affection vasculaire préexistante (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

Bien que les COC ou les associations œstro-progestatives telles qu'Elisaexeltis peuvent influencer la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, aucune donnée probante n'étaye la nécessité de modifier le schéma thérapeutique chez les femmes diabétiques utilisant un COC faiblement dosé (contenant < 0,05 mg d'éthinylestradiol). Il est toutefois conseillé de surveiller étroitement les femmes diabétiques pendant leur traitement par COC ou Elisaexeltis.

Chloasma

Un chloasma peut se présenter peu fréquemment, surtout chez les femmes ayant des antécédents de chloasma durant la grossesse. Les femmes ayant une tendance à développer un chloasma devront éviter les expositions au soleil ou aux rayons ultra-violetes pendant la période où elles prennent Elisaexeltis.

Modifications menstruelles

Diminution du flux menstruel : Ce phénomène n'est pas anormal et est même probable chez certaines patientes. Il peut représenter un avantage dans le cas où les règles étaient auparavant abondantes.

Absence de règles : De temps en temps, il se peut que l'hémorragie de privation ne survienne pas. Si les comprimés ont été pris correctement, une grossesse est improbable. Si aucune hémorragie ne survient durant la pause sans comprimés, il faut exclure toute éventualité de grossesse avant d'entamer la plaquette suivante.

Hémorragie intermenstruelle : Des saignements irréguliers (spotting ou hémorragie intermenstruelle) peuvent survenir, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation. Par conséquent, l'évaluation de tout saignement irrégulier ne présente d'intérêt qu'après un intervalle d'adaptation d'environ trois cycles. Si les irrégularités hémorragiques persistent ou surviennent après des cycles auparavant réguliers, il faut envisager des causes non hormonales et il convient de prendre des mesures diagnostiques en vue d'exclure la présence d'une tumeur ou d'une grossesse. Ces mesures peuvent inclure un curetage.

Certaines femmes peuvent présenter une aménorrhée ou une oligoménorrhée après l'arrêt d'Elisaexeltis, en particulier si elles présentaient déjà ces troubles avant l'utilisation du produit. Les femmes doivent être informées de cette possibilité.

Durée d'utilisation

La période nécessaire pour soulager les symptômes est d'au moins trois mois. La nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée périodiquement par le médecin traitant (voir rubrique 4.2).

Ce médicament contient du lactose et du saccharose

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase, une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase (maladies héréditaires rares).

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

Interactions

Inducteurs d'enzymes

Des interactions avec les médicaments inducteurs d'enzymes microsomaux (en particulier du cytochrome P450 3A4) peuvent se produire et entraîner l'augmentation de la clairance d'hormones sexuelles, et donc potentiellement des hémorragies de privation ou un échec de la contraception.

L'induction enzymatique peut déjà s'observer après quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale s'observe généralement en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut se maintenir pendant environ 4 semaines.

Les femmes recevant un traitement à court terme par l'un de ces médicaments doivent utiliser temporairement une méthode de barrière ou choisir une autre méthode de contraception en plus du COC. La méthode de barrière doit être utilisée pendant toute la comédication et poursuivie pendant les 28 jours suivant leur arrêt. Si la période d'utilisation de la méthode de barrière dépasse la fin d'une plaquette, la plaquette suivante doit être entamée sans interruption. Dans ce cas, l'hémorragie de privation ne devrait survenir qu'à l'issue de la deuxième plaquette. Si la patiente ne présente pas d'hémorragie de privation pendant la période sans pilule après la deuxième plaquette, la possibilité de grossesse doit être exclue

avant de prendre la plaquette suivante.

Chez les femmes qui reçoivent un traitement prolongé par des inducteurs d'enzymes, une autre méthode de contraception doit être utilisée.

Des interactions cliniquement importantes ont été montrées entre les produits suivants et l'acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol :

Anticonvulsivants

- barbituriques (y compris le phénobarbital) ;
- primidone ;
- phénytoïne ;
- carbamazépine ;
- oxcarbazépine ;
- topiramate ;
- felbamate.

Antibiotiques/antifongiques

- griséofulvine ;
- rifampicine.

Produits phytothérapeutiques

- Millepertuis (*Hypericum perforatum*)

Agents antirétroviraux

- ritonavir ;
- nelfinavir ;
- névirapine.

Remarque : D'autres agents antirétroviraux sont également susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques d'hormones sexuelles.

Substances qui diminuent la clairance des COC (inhibiteurs enzymatiques)

La pertinence clinique d'interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue. L'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations plasmatiques d'œstrogène ou de progestérone, ou des deux.

L'étoricoxib, administré à des doses de 60 à 120 mg par jour, augmente les concentrations plasmatiques d'éthinyloestradiol d'un facteur 1,4 à 1,6, respectivement, lors d'utilisation concomitante avec un contraceptif hormonal combiné contenant 0,035 mg d'éthinyloestradiol.

Effets des combinaisons œstroprogestatifs sur d'autres médicaments

Les contraceptifs oraux et les associations œstro-progestatives telles qu'Elisaexeltis peuvent influencer le métabolisme de certains autres médicaments. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent soit augmenter (p. ex. ciclosporine), soit diminuer (p. ex. lamotrigine).

Remarque : Consulter la notice des médicaments concomitants pour identifier les interactions potentielles.

Examens de laboratoire

L'utilisation de contraceptifs oraux peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, notamment les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénale et rénale, les taux plasmatiques des protéines porteuses et des fractions de lipides/lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des glucides et les paramètres de coagulation et de

fibrinolyse. Par conséquent, si des tests de laboratoire sont requis, le personnel de laboratoire doit être informé de l'utilisation par la patiente de contraceptifs oraux.

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).

Par conséquent, les utilisatrices d'Elisaexeltis doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement avec ces associations de médicaments. Elisaexeltis peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

Les données cliniques suggèrent que l'éthinylestradiol inhibe la clairance des substrats du CYP1A2, ce qui entraîne une augmentation faible (p. ex. théophylline) ou modérée (p. ex. tizanidine) de leur concentration sérique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Elisaexeltis est contre-indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient pendant le traitement par Elisaexeltis, la prise du médicament doit être arrêtée.

Les études effectuées chez l'animal ont révélé qu'une féminisation des fœtus mâles peut survenir si l'acétate de cyprotérone est administré pendant la phase d'embryogenèse, durant laquelle se produit la différenciation des organes génitaux externes. Bien que les résultats de ces études ne soient pas nécessairement extrapolables à l'homme, il convient de tenir compte du fait que l'administration de ce médicament aux femmes après le 45^e jour de grossesse peut entraîner une féminisation des fœtus mâles. La grossesse est donc une contre-indication absolue pour le traitement par Elisaexeltis, et toute grossesse devra être exclue avant d'instaurer un tel traitement.

Allaitement

L'administration d'Elisaexeltis est également contre-indiquée au cours de l'allaitement maternel. L'utilisation d'Elisaexeltis pendant l'allaitement peut entraîner une diminution de la sécrétion lactée et une modification de la composition du lait. De très faibles quantités de substances actives sont excrétées dans le lait maternel. Environ 0,2 % de la dose administrée à la mère parvient au nourrisson via le lait, ce qui correspond à une dose de l'ordre de 1 µg/kg. Pendant toute la durée de l'allaitement en cours, 0,02 % de la dose quotidienne d'éthinylestradiol administrée à la mère peut parvenir au nourrisson via le lait maternel. Ces quantités peuvent avoir un effet sur l'enfant, en particulier au cours des 6 premières semaines suivant l'accouchement. Il est recommandé aux mères qui allaitent de ne pas prendre Elisaexeltis avant d'avoir sevré leur enfant.

Fertilité

L'utilisation d'Elisaexeltis ne modifie en rien la fertilité future de la femme. Après l'arrêt d'Elisaexeltis, la femme retrouve sa fertilité normale.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus signalés avec Elisaexeltis sont nausées, douleurs abdominales, prise de poids, céphalées, humeur dépressive, sautes d'humeur, douleurs mammaires, sensibilité mammaire. Ces effets indésirables surviennent chez ≥ 1 % des utilisatrices.

Il existe une augmentation du risque thromboembolique chez toutes les femmes utilisant Elisaexeltis (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables rapportés dans le cadre d'études cliniques			Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	
Affections du système immunitaire			hypersensibilité	exacerbation des symptômes d'angio-œdème héréditaire et acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition		rétenion hydrique		hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques	humeur dépressive, altération de l'humeur	diminution de la libido	augmentation de la libido	
Affections du système nerveux	céphalées	migraine		exacerbation de la chorée
Affections oculaires			intolérance aux lentilles de contact	
Affections vasculaires			Thrombo-embolie veineuse (TEV), thrombo-embolie artérielle (TEA)	élévation de la tension artérielle
Affections gastro-intestinales	nausées, douleurs abdominales	vomissements, diarrhée		maladie de Crohn, rectocolite hémorragique
Affections hépatobiliaires				troubles de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		éruption cutanée, urticaire	érythème noueux, érythème polymorphe	chloasma
Affections des organes de	douleur mammaire, tension mammaire	hypertrophie mammaire	sécrétions vaginales, sécrétions mammaires	diminution du flux menstruel,

reproduction et du sein				spotting, hémorragie intermenstruelle et absence d'hémorragie de privation, aménorrhée post-pilule
Investigations	prise de poids		perte de poids	

*Le tableau reprend les termes MedDRA les mieux adaptés (version 12.0) pour décrire un effet indésirable particulier. Les synonymes ou affections apparentées ne sont pas repris dans la liste mais doivent également être pris en compte.

Description de certains effets indésirables particuliers

Des cas de dépression sévère (y compris de très rares cas d'idées ou comportements suicidaires) ont été rapportés après la mise sur le marché chez des patientes utilisant acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol. Toutefois, aucun lien de causalité n'a été établi entre la dépression clinique et la prise d'acétate de cyprotérone/éthinyloestradiol.

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des COC ; ceci est abordé plus en détail en rubrique 4.4.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés chez les femmes utilisant des COC ou Elisaexeltis ; ils sont présentés plus en détail à la rubrique 4.4:

- Troubles thromboemboliques veineux
- Troubles thromboemboliques artériels
- Hypertension
- Tumeurs hépatiques
- apparition ou aggravation d'affections dont l'association avec les COC n'est pas certaine : maladie de Crohn, colite ulcéreuse, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gravidique, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholestatique;
- chloasma;
- perturbations aiguës et chroniques de la fonction hépatique pouvant nécessiter l'arrêt d'une COC jusqu'à normalisation des tests de la fonction hépatique

Les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'angio-œdème héréditaire et acquis.

La fréquence de diagnostic du cancer du sein est très légèrement accrue chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux. Étant donné que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre excédentaire est faible par rapport au risque global de cancer du sein. L'existence éventuelle d'un lien de causalité avec les COC n'a pas été établie. Pour plus d'information, consulter les rubriques 4.3 et 4.4.

Interactions

Une hémorragie intercurrente et/ou un échec de la contraception peuvent résulter d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Le surdosage peut provoquer des nausées, des vomissements, et, chez la femme, des hémorragies de privation. Une hémorragie de privation peut se produire chez les jeunes filles qui n'ont pas encore eu leurs premières règles si elles prennent ce médicament par erreur.

Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale. Antiandrogènes et estrogènes, cyprotérone et estrogènes, code ATC : G03HB01

Mécanisme d'action

Le système pilosébacé - constitué de la glande sébacée et du follicule pileux - est une composante cutanée sensible aux androgènes. L'acné, la séborrhée, l'hirsutisme et l'alopecie androgénique sont des problèmes cliniques consécutifs à des aberrations de cet organe cible qui peuvent être dues soit à une sensibilité accrue, soit à un taux plasmatique d'androgènes anormalement élevé. Les deux substances contenues dans Elisaexeltis influencent favorablement l'état hyperandrogénique.

L'effet contraceptif d'Elisaexeltis repose sur l'interaction de divers facteurs, dont les plus importants se manifestent par une inhibition de l'ovulation et des modifications des sécrétions cervicales.

Effets pharmacodynamiques

Elisaexeltis bloque les récepteurs aux androgènes. Il inhibe également la synthèse des androgènes au niveau des cellules cibles à la fois par le biais d'un effet antigonadotrope par un effet de rétrocontrôle négatif sur le système hypothalamo-hypophysio-ovarien et par l'inhibition des enzymes synthétisant les androgènes. Cet effet antigonadotrope est amplifié par l'éthinylestradiol, lequel assure en outre une régulation à la hausse de la synthèse de la globuline de liaison des hormones sexuelles (SHBG) dans le plasma. Il réduit ainsi la quantité d'androgènes libres, biologiquement disponibles dans la circulation.

Efficacité et sécurité cliniques

Le traitement par Elisaexeltis induit - généralement après 3 à 4 mois de traitement - la cicatrisation des efflorescences d'acné existantes. La production séborrhéique excessive au niveau des cheveux et de la peau disparaît en général plus rapidement. Chez les femmes qui présentent des formes légères d'hirsutisme et, en particulier, une légère augmentation de la pilosité faciale, il faut toutefois savoir que les résultats ne deviennent apparents qu'après plusieurs mois d'utilisation.

Bien qu'Elisaexeltis agisse aussi comme contraceptif oral, il n'est pas recommandé chez la femme à de seules fins contraceptives, mais doit être réservé aux femmes nécessitant un traitement pour les affections cutanées androgéno-dépendantes décrites plus haut.

Méningiome

Sur la base des résultats d'une étude épidémiologique française de cohorte, une association, dépendante de la dose cumulée, entre l'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome a été observée. Cette étude s'est appuyée sur les données de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) et a inclus une population de 253 777 femmes utilisatrices de comprimés de cyprotérone à 50 mg - 100 mg. L'incidence des méningiomes traités par chirurgie ou radiothérapie a été comparée entre les femmes exposées à l'acétate de cyprotérone à forte dose (dose cumulée ≥ 3 g) et les femmes faiblement exposées à l'acétate de cyprotérone (dose cumulée < 3 g). Une relation entre la dose cumulée et le niveau de risque a été mise en évidence.

Dose cumulée d'acétate de cyprotérone	Taux d'incidence (en patient-années)	HRajusté (IC à 95%) a
Faiblement exposé (<3 g)	4,5/100 000	Réf.
Exposé à ≥ 3 g	23,8/100 000	6,6 [4,0-11,1]
12 à 36 g	26/100 000	6,4 [3,6-11,5]
36 à 60 g	54,4/100 000	11,3 [5,8-22,2]
Plus de 60 g	129,1/100 000	21,7 [10,8-43,5]

a Ajusté en fonction de l'âge comme variable dépendante du temps et des œstrogènes à l'inclusion

Une dose cumulée de 12 g peut correspondre, par exemple, à un an de traitement à 50 mg/jour pendant 20 jours chaque mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Acétate de cyprotérone : Après administration orale de doses très diverses, l'acétate de cyprotérone est complètement absorbé. Après ingestion d'Elisaexeltis, la concentration sérique maximale de 15 ng d'acétate de cyprotérone/ml est obtenue après 1,6 heure. Les concentrations sériques diminuent ensuite en deux phases d'élimination, caractérisée par des demi-vies de 0,8 heure et 2,3 – 3,3 jours. La clairance sérique totale de l'acétate de cyprotérone a été établie à 3,6 ml/min/kg. L'acétate de cyprotérone est pratiquement complètement métabolisé par diverses voies, notamment par hydroxylation et conjugaison. Le principal métabolite dans le plasma humain est l'acétate de 15 β -hydroxy-cyprotérone, formé par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450.

Certaines fractions de dose sont en partie excrétées sous forme inchangée dans la bile. La majeure partie de la dose est excrétée sous la forme de métabolites selon un rapport urinaire/biliaire de 1:2. L'excrétion rénale et biliaire a été associée à une demi-vie de 1,8 jour. Les métabolites plasmatiques ont été éliminés selon un taux similaire (demi-vie de 1,7 jour). L'acétate de cyprotérone est quasi exclusivement lié à l'albumine plasmatique. Environ 3,5 – 4,0 % des concentrations totales du médicament se présentent sous une forme non liée. Étant donné que la liaison aux protéines n'est pas spécifique, des modifications des taux de la globuline fixant les hormones sexuelles (SHBG) ne modifient pas la pharmacocinétique de l'acétate de cyprotérone. Le volume de distribution apparent de l'acétate de cyprotérone est d'environ 986 \pm 437 l.

En raison de la longue demi-vie de la phase d'élimination terminale du plasma (sérum) et de la prise quotidienne, l'acétate de cyprotérone s'accumule au cours d'un cycle de traitement. Les concentrations sériques moyennes maximales ont augmenté de 15 ng/ml (jour 1) à 21 ng/ml et 24 ng/ml à la fin des cycles de traitement 1 et 3, respectivement. Le profil de l'aire

sous la courbe des concentrations en fonction du temps a augmenté d'un facteur 2,2 (fin du cycle 1) et 2,4 (fin du cycle 3). L'état d'équilibre a été atteint au bout d'environ 16 jours. Lors d'un traitement à long terme, les concentrations d'acétate de cyprotérone s'accumulent selon un facteur 2 au fil des cycles de traitement.

La biodisponibilité absolue de l'acétate de cyprotérone est quasi complète (88 % de la dose). La biodisponibilité relative de l'acétate de cyprotérone provenant d'Elisaexeltis était de 109 % par rapport à une suspension microcristalline aqueuse.

Éthinylestradiol : Après administration orale, l'éthinylestradiol est absorbé rapidement et complètement. Après ingestion d'Elisaexeltis, des concentrations sériques maximales du médicament d'environ 71 pg/ml ont été atteintes après 1,6 heure. Les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol diminuent ensuite en deux phases, caractérisées par des demi-vies respectives de 1 à 2 heures et d'environ 10-20 heures. Pour des raisons analytiques, ces paramètres ne peuvent être calculés que pour des doses plus élevées. Concernant l'éthinylestradiol, un volume de distribution apparent d'environ 2,8-8,6 l/kg et un taux de clairance métabolique du plasma d'environ 2,3-7 ml/min/kg ont été établis.

L'éthinylestradiol est lié de façon importante, mais non spécifique à l'albumine sérique. Deux pour cent (2 %) des taux médicamenteux sont présents sous forme non liée. L'éthinylestradiol est fortement métabolisé durant l'absorption et le premier passage hépatique, ce qui donne lieu à une biodisponibilité perorale moyenne d'environ 45 %, avec une forte variation inter-individuelle d'environ 20-65 %. Le médicament sous forme inchangée n'est pas excrété. Les métabolites d'éthinylestradiol sont excrétés selon un rapport voie urinaire-voie biliaire de 4:6 et leur demi-vie est d'environ 1 jour.

En raison de la demi-vie de la phase d'élimination terminale du plasma et de l'ingestion quotidienne, les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes dans un délai de 3 à 4 jours et sont plus élevées de 30 à 40 % que lors de l'administration d'une dose unique. La biodisponibilité relative (référence suspension microcristalline aqueuse) d'éthinylestradiol était quasi complète.

La biodisponibilité systémique d'éthinylestradiol pourrait être augmentée ou diminuée par d'autres médicaments. Il n'existe néanmoins aucune interaction avec des doses élevées de vitamine C.

L'éthinylestradiol subit une conjugaison présystémique tant au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle que du foie. L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique mais il y a une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés ; ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et de glucuroconjugués et sulfoconjugués. L'éthinylestradiol induit la synthèse hépatique de la globuline fixant les hormones sexuelles (SHBG) et de la transcortine (corticosteroid binding globulin ou CBG) lors d'une utilisation continue. L'ampleur de l'induction de la SHBG dépend cependant de la structure chimique et de la dose de progestine coadministrée. Au cours du traitement par Elisaexeltis, les concentrations sériques de SHBG sont passées d'environ 100 nmol/l à 300 nmol/l, et les concentrations sériques de CBG sont passées d'environ 50 µg/ml à 95 µg/ml.

In vitro, l'éthinylestradiol est un inhibiteur réversible des isoenzymes CYP2C19, CYP1A1 et CYP1A2 ainsi qu'un inhibiteur basé sur le mécanisme des isoenzymes CYP3A4/5, CYP2C8 et CYP2J2.

5.3 Données de sécurité préclinique

Ethinylestradiol

Le profil de toxicité de l'éthinylestradiol est bien connu. Il n'existe aucune donnée de sécurité

préclinique susceptible d'être pertinente pour le prescripteur, à l'exception des données qui figurent déjà dans d'autres rubriques pertinentes de ce RCP.

Acétate de cyprotérone

Toxicité systémique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Embryotoxicité/tératogénicité

Les études d'embryotoxicité portant sur l'association des deux substances actives n'ont mis en évidence aucun effet susceptible d'indiquer un effet tératogène après traitement pendant l'organogenèse pour le développement des organes génitaux externes. L'administration d'acétate de cyprotérone au cours de la phase de différenciation hormonosensible des organes génitaux a provoqué après de fortes doses des signes de féminisation chez les fœtus de sexe masculin. Les observations faites chez des nouveau-nés de sexe masculin ayant été exposés in utero à l'acétate de cyprotérone n'ont mis en évidence aucun signe de féminisation. La grossesse constitue toutefois une contre-indication d'Elisaexeltis.

Génotoxicité et carcinogénèse

Les tests de génotoxicité de première ligne approuvés réalisés avec l'acétate de cyprotérone se sont avérés négatifs. D'autres tests ont cependant démontré que l'acétate de cyprotérone peut entraîner la formation d'adduits à l'ADN (et à une augmentation de l'activité de réparation de l'ADN) dans des hépatocytes de rats et de singes, ainsi que dans des hépatocytes humains frais isolés. Le niveau d'adduits à l'ADN dans des hépatocytes de chien était extrêmement faible. Cette formation d'adduits à l'ADN a été observée après exposition systémique à des doses dont on peut s'attendre à ce qu'elles soient atteintes avec les posologies recommandées d'acétate de cyprotérone. Les conséquences d'un traitement à l'acétate de cyprotérone in vivo ont été une augmentation des lésions focales hépatiques potentiellement préneoplasiques avec modification des enzymes cellulaires chez des rattes et une augmentation de la fréquence de mutations chez des rats transgéniques avec un gène bactérien en tant que cible des mutations.

L'expérience clinique et des études épidémiologiques correctement réalisées n'indiquent pas jusqu'à présent une incidence accrue de tumeurs hépatiques chez l'homme. Les études de tumorigénicité de l'acétate de cyprotérone chez les rongeurs n'ont pas non plus mis en lumière d'indications d'une capacité tumorigène spécifique. On doit cependant être conscient du fait que les stéroïdes sexuels sont susceptibles de favoriser la croissance de certains tissus et tumeurs hormonodépendants.

Dans leur ensemble, les données disponibles ne fournissent aucune réserve en ce qui concerne l'utilisation d'Elisaexeltis chez l'être humain à condition que ce médicament soit utilisé conformément aux directives pour l'indication spécifique et à la dose recommandée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Povidone K25

Talc

Stéarate de magnésium

Enrobage :

Saccharose
Povidone 700 000
Macrogol 6000
Carbonate de calcium
Talc
Glycérol 85 %
Dioxyde de titane
Oxyde de fer jaune
Cire de montanglycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.
À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes

Plaquettes en chlorure de polyvinyle, scellées sur des feuilles d'aluminium.

Présentations :

21, 42, 63, 84, 105, 126, 147, 168, 189, 210, 231, 252 comprimés (dans des plaquettes contenant 21 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

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

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE239181

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

Date de première autorisation : 16/01/2007

Date de dernier renouvellement : 01/02/2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2024

Date d'approbation du texte : 10/2024.