

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ANDROCUR 100 mg, comprimé sécable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de cyprotérone..... 100,0 mg

Pour un comprimé sécable de 400 mg

Excipient : lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé blanc à légèrement jaune, avec une barre de cassure sur une face et la marque « LA » de part et d'autre de la barre de cassure et avec un hexagone régulier sur l'autre face du comprimé.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement palliatif du cancer de la prostate.
- Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Dans le cancer de la prostate : 200 à 300 mg, soit 2 à 3 comprimés par jour sans interruption.

CTJ : 2.90 à 4.34 euros

Dans la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies :

Il est nécessaire d'associer ce traitement à une prise en charge psychothérapeutique.

Le traitement sera instauré à la dose de 100 mg/jour. La dose peut être augmentée à 200 mg/jour et jusqu'à 300 mg/jour sur une courte période. La recherche de la dose minimale efficace (qui peut être de 50 mg/jour) sera effectuée dès que possible.

Lors de l'arrêt du traitement, une réduction progressive de la dose sur plusieurs semaines est recommandée.

CTJ : 0.73 à 4.36 euros

### 4.3. Contre-indications

- Affections hépatiques graves, tumeurs hépatiques (sauf métastases d'un cancer de la prostate), syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor
- Tuberculose et maladies cachectisantes (hors cancer de la prostate)
- Diabète sévère de type 1 ou de type 2
- Existence ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques
- Dépression chronique sévère
- Anémie à hématies falciformes
- Dans l'indication réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies, chez l'adolescent en cours de croissance
- Existence ou antécédents de méningiomes
- Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pendant le traitement, la fonction hépatique, la fonction corticosurrénale et la numération globulaire doivent être contrôlées régulièrement.

ANDROCUR peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. Cette toxicité apparaît habituellement plusieurs mois après le début du traitement.

Plus rarement, une pathologie tumorale hépatique bénigne et exceptionnellement maligne a été observée

Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement et au cours du traitement si survient une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité.

Une surveillance biologique est nécessaire avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les malades atteints :

- d'affections hépatiques chroniques (voir rubrique 4.8),
- de diabète ou de prédiabète.

La survenue d'événements thromboemboliques a été rapportée chez des patients sous ANDROCUR. Les patients ayant des antécédents d'événements thrombotiques/tromboemboliques artériels ou veineux (comme une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde) ou d'accidents cérébrovasculaires ou souffrant de maladie maligne avancée ont un risque tromboembolique augmenté (voir rubrique 4.3).

Dans tous les cas, il est impératif d'interrompre le traitement en cas de survenue de :

- ictère ou d'élévation des transaminases ;
- troubles oculaires (perte de vision, diplopie, lésions vasculaires de la rétine) ;
- accidents thrombo-emboliques veineux ou artériels ;
- céphalées importantes.

Chez l'homme adulte en période de maturité sexuelle, il est conseillé d'effectuer un spermogramme avant le démarrage du traitement.

Des cas de méningiomes (multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg par jour et plus.

Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par ANDROCUR, le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.3).

Dans l'indication réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies :

- Une décision pluridisciplinaire de mise sous traitement est nécessaire associant par exemple psychiatre, psychothérapeute et endocrinologue.
- L'efficacité d'ANDROCUR peut être diminuée par la désinhibition liée à la prise de boissons alcoolisées.
- Chez l'adolescent, une vérification de l'âge osseux est nécessaire avant une éventuelle instauration du traitement, ANDROCUR étant contre-indiqué chez l'adolescent en cours de croissance (voir rubrique 4.3).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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

##### Association déconseillée

###### **Millepertuis**

Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.

##### Associations nécessitant des précautions d'emploi

###### **Antidiabétiques (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiantes) :**

Effet diabétogène des progestatifs macrodosés.

Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement et après son arrêt.

###### **Anticonvulsivants, inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone)**

Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.

###### **Oxcarbazépine**

Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'oxcarbazépine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant le traitement par oxcarbazépine et après son arrêt.

#### 4.6. Grossesse et allaitement

Sans objet.

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

Possibilité de sensation de fatigue pouvant altérer les facultés de concentration.

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus sévères associés à la prise d'ANDROCUR sont repris dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

##### **\* Affection des organes de reproduction et du sein**

- inhibition de la spermatogenèse habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire) ;
- gynécomastie ;
- impuissance ;
- baisse de la libido.

##### **\* Affections endocriniennes**

- variation de poids ;
- comme décrit avec d'autres antiandrogènes, l'utilisation chez l'homme de ANDROCUR 100 mg peut induire une perte osseuse laquelle constitue un facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose. De très rares cas ont été rapportés lors d'un traitement prolongé par ANDROCUR 100 mg à la posologie moyenne de 100 mg par jour. Cet effet n'a pas été observé lors d'un traitement de courte durée.

##### **\* Affections psychiatriques**

- états d'agitation, humeur dépressive.

**\* Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

- dyspnée.

**\* Affections vasculaires**

- aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs ;
- évènements thromboemboliques.

**\* Affections du système nerveux**

- migraines et céphalées.

**\* Affections hépatobiliaires**

- ictères, hépatites cytolytiques, hépatites fulminantes, insuffisance hépatique ;
- des tumeurs hépatiques bénignes ont pu être observées, voir des tumeurs hépatiques malignes conduisant à des cas isolés d'hémorragie abdominale.

**\* Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

- fatigabilité, asthénie ;
- bouffées de chaleur et sudation.

**\* Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

- éruption (rash).

**\* Affections du système immunitaire**

- réaction d'hypersensibilité.

Des cas de méningiomes (multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg par jour et plus.

## 4.9. Surdosage

Les études de toxicité aiguë n'ont pas mis en évidence de toxicité particulière de l'acétate de cyprotérone.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : ANTIANDROGENE**

**HORMONE : progestatif de synthèse**

**(G : système génito-urinaire et hormones sexuelles)**

Progestatif de synthèse anti-androgène et antigonadotrope.

L'acétate de cyprotérone, dérivé de la 17  $\alpha$ -hydroxyprogestérone, possède avant tout une action antiandrogène. Cet effet spécifique antiandrogénique s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la 5  $\alpha$ -dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles.

Chez l'homme, l'acétate de cyprotérone empêche l'action des androgènes sécrétés par les testicules et les corticosurrénales sur les organes cibles androgénodépendants tels que la prostate.

L'acétate de cyprotérone a un effet inhibiteur central. Cet effet antigonadotrope entraîne une réduction de la synthèse de la testostérone par les testicules et donc de la testostéronémie.

Occasionnellement on a pu observer une légère augmentation de la prolactinémie aux fortes doses.

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'acétate de cyprotérone passe dans la circulation plasmatique, sans important effet de premier passage hépatique (le  $C_{max}$  est atteint au bout de 3 à 4 heures). Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. Il présente une certaine affinité pour le tissu adipeux, d'où il est libéré régulièrement pour rejoindre la circulation générale. Il est éliminé avec une demi-vie de 2 jours environ, après métabolisation principalement hépatique.

L'élimination complète, pour 1/3 urinaire et 2/3 fécale, se fait à 80 % sous forme de métabolites dont le plus important est la 15  $\beta$ -hydroxycyprotérone.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité par administration répétée avec l'acétate de cyprotérone ont montré des effets atrophiques sur les glandes surrénales chez le rat et le chien similaires à ceux induits par les corticoïdes. Ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition pertinents en clinique.

La fertilité des rats mâles exposés à l'acétate de cyprotérone est inhibée de manière réversible. Les études réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène au cours de l'organogenèse, avant le développement des organes génitaux externes.

L'administration de fortes doses d'acétate de cyprotérone durant la phase de différenciation hormonosensible des organes génitaux a cependant conduit à des signes de féminisation chez les fœtus mâles.

Les tests classiques de mutagenèse *in vivo* et *in vitro* n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène ou génotoxique. Cependant, d'autres études ont montré que l'acétate de cyprotérone induit la formation d'adduits à l'ADN, sur des cellules hépatiques de rat et de singe (*ex vivo* et *in vivo*), ainsi que sur des hépatocytes humains. Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à un niveau d'exposition comparable à l'exposition thérapeutique humaine.

Administré *in vivo* chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque une augmentation de la fréquence de survenue des lésions hépatiques en foyers, potentiellement prénéoplasiques et une augmentation de la fréquence des mutations chez le rat transgénique portant un gène bactérien, cible des mutations.

La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Cependant, il est connu par ailleurs que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, Povidone K25, stéarate de magnésium.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

5 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

60 comprimés sécables sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) (3 plaquettes thermoformées de 20 comprimés).

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

### **BAYER SANTE**

220 avenue de la Recherche  
59120 LOOS  
Standard : 03.28.16.34.00  
Pharmacovigilance (N° vert) : 0 800 87 54 54  
www.bayerhealthcare.com

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 340 417 5 4: 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

26 février 1996 / 26 février 2006

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

24 octobre 2011

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Boîte de 60 comprimés - Prix : 86.83 €

Agréé Coll. Remb. Séc. Soc. 100 %.

En vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer Santé, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex.

Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer Santé : [PR.France@bayer.com](mailto:PR.France@bayer.com)  
V03/11