

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Acétate de cyprotérone..... 50,0 mg

Pour un comprimé sécable.

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 « BV » dans 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

- Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.
- Traitement palliatif du cancer de la prostate.

4.2. Posologie et mode d'administration

Chez l'homme :

Dans le cancer de la prostate : 200 à 300 mg, soit 4 à 6 comprimés par jour sans interruption.

CTJ : 2,68 à 4,01 euros

Chez la femme :

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre ANDROCUR 50 mg, il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse avant le début du traitement.

Chez la femme en période d'activité génitale, ANDROCUR 50 mg doit être associé à un estrogène.

Schémas thérapeutiques :

- 1^{er} schéma thérapeutique :
 - du 1^{er} au 10^{ème} jour du cycle : prendre 2 comprimés d'ANDROCUR 50 mg associés à 50 µg d'éthinylestradiol par jour.
 - du 11^{ème} au 21^{ème} jour du cycle : prendre 50 µg d'éthinylestradiol par jour.
 - du 22^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 7 jours.

Puis reprendre le traitement selon la même séquence.

Ce schéma thérapeutique est considéré comme le schéma de référence.

Ce traitement est contraceptif dès le premier cycle de traitement.

En cas d'absence de saignement utérin pendant les 7 jours sans traitement, l'absence de grossesse devra être confirmée par un test immunologique.

En cas d'oubli, si l'heure de prise est dépassée de plus de 12 heures, l'action contraceptive d'ANDROCUR 50 mg n'est plus garantie. Poursuivre le traitement selon le schéma thérapeutique prescrit mais associer

des mesures contraceptives supplémentaires (préservatif ou autre) jusqu'à la fin du cycle en cours. En fin de cycle, en cas d'absence de saignement de privation, confirmer l'absence d'une grossesse avant la reprise du traitement.

- 2^{ème} schéma thérapeutique :
Il associe 1 comprimé d'ANDROCUR 50 mg par jour à une dose plus faible d'estrogène, par exemple une association fixe de 35 µg d'éthinylestradiol et d'acétate de cyprotérone à faible dose. En cas de traitement initial ou en relais d'un contraceptif oral, le schéma thérapeutique sera le suivant :
 - du 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle : prendre 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg et 1 comprimé de l'association fixe par jour.
 - 21^{ème} jour du cycle : prendre le dernier comprimé de l'association fixe.
 - du 22^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 7 jours.Puis reprendre le traitement selon la même séquence.
Ce schéma est contraceptif dès le 1^{er} cycle de traitement.

- En cas de contre-indication à un estrogène de synthèse le schéma thérapeutique suivant peut être prescrit :
 - du 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle : prendre 1 comprimé d'ANDROCUR 50 mg par jour associé à un estrogène naturel par voie orale ou par voie percutanée.
 - du 21^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 8 jours.Puis reprendre le traitement selon la même séquence.
Cependant dans ce cas, il est nécessaire de prendre des mesures contraceptives locales pendant les deux premiers cycles de traitement, ce schéma n'ayant pas été démontré contraceptif avant le 3^{ème} cycle.
- Après la ménopause :
ANDROCUR 50 mg sera prescrit à la dose de ½ à 1 comprimé par jour, si possible en association à une estrogénothérapie substitutive.

CTJ : 0,33 à 1,34 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
- Antécédents d'ictère ou de prurit persistant durant une grossesse.
- Antécédents d'herpès gestationis
- 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'évènements thrombo-emboliques a été rapportée chez des patients sous ANDROCUR. Les patients ayant des antécédents d'évènements thrombotiques/tromboemboliques artériels ou veineux (comme une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire, un infarctus du myocarde) ou d'accidents cérébro-vasculaires 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.

Chez la femme, une surveillance médicale et gynécologique (poids, tension artérielle, seins, utérus) est nécessaire. Si des spotting surviennent pendant le traitement combiné, la prise des comprimés ne doit pas être interrompue.

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).

L'utilisation d'ANDROCUR est déconseillée au cours de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive (voir rubrique 4.6).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de 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 faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antidiabétiques (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiant) :

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

Grossesse

Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence chez le fœtus mâle, un effet féminisant dose dépendant de l'acétate de cyprotérone.

En clinique, chez le fœtus de sexe masculin, on ne peut exclure ce risque en cas d'administration d'ANDROCUR 50 mg après le début de la différenciation sexuelle (8 semaines d'aménorrhée jusqu'à environ 17 semaines d'aménorrhée). Toutefois, aucun effet de ce type n'a été rapporté à ce jour sur un nombre limité de grossesses exposées.

Par ailleurs, aucune anomalie particulière des organes génitaux externes n'est décrite à ce jour chez la petite fille exposée *in utero*.

En conséquence, l'utilisation d'ANDROCUR est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive.

Il n'y a pas d'argument pour conseiller une interruption de grossesse en cas d'exposition accidentelle. Une surveillance prénatale des organes génitaux des fœtus de sexe masculin est recommandée.

Allaitement

Il existe peu de données concernant le passage dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'administrer ce médicament chez la femme qui allaite.

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

Chez l'homme :

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

Chez la femme :

- l'activité progestative de l'acétate de cyprotérone peut entraîner des troubles des règles du type saignements intercurrents ou aménorrhée ;
- inhibition de l'ovulation ;
- tension mammaire ;
- augmentation ou diminution de la libido ;

* Affections endocriniennes

- variation de poids ;
- comme décrit avec d'autres antiandrogènes, l'utilisation chez l'homme d'ANDROCUR 50 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 50 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 thrombo-emboliques.

*** 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 (chez l'homme).

*** 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

ANTIANDROGENES NON ASSOCIES

code ATC : G03HA01

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse anti-androgène et anti-gonadotrope.

L'acétate de cyprotérone, dérivé de la 17 α -hydroxyprogestérone, possède avant tout une action antiandrogène. Cet effet spécifique antiandrogénique s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la 5 α -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 cortico-surrénales sur les organes cibles androgéno-dépendants tels que la prostate.

Chez la femme, l'hyperpilosité pathologique que l'on rencontre dans l'hirsutisme est très réduite, de même que l'hyperfonctionnement des glandes sébacées.

L'action progestative s'exerce au niveau des récepteurs mammaires et endométriaux, en particulier par une importante transformation sécrétoire de l'endomètre. Il possède également une action antigonadotrope relativement puissante, puisqu'il suffit d'une dose de 1 mg par jour pendant 21 jours par cycle pour inhiber l'ovulation chez la femme.

L'acétate de cyprotérone ne possède pas d'action oestrogénique mais un effet antioestrogène. Il n'a pas d'action nocive sur la fonction du cortex surrénalien.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'acétate de cyprotérone passe dans la circulation plasmatique, l'effet de premier passage hépatique est peu important.

La C_{\max} est atteinte au bout de 3 à 4 heures.

La demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. L'acétate de cyprotérone 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 β -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, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, polyvidone, 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

20 ou 50 comprimés sécables sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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.fr

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

- 34009 323 510 0 8: 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 323 509 2 6: 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Avril 80 / Avril 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

24 octobre 2011

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Boîte de 20 comprimé : Prix : 13.38 €

Agréé Coll. Remb. Séc. Soc. 65 %.

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

V01/12