

1. DENOMINATION

ANDROCUR 50 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cyprotérone (DCI) acétate 50,0 mg

Excipients : lactose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, polyvidone, stéarate de magnésium.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable (blanc).

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.

Chez la femme :

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

Schémas thérapeutiques :

- Prendre 2 comprimés d'ANDROCUR 50 mg par jour du 1^{er} au 10^{ème} jour du cycle, en association avec 50 µg d'éthinylestradiol du 1^{er} au 21^{ème} jour du cycle, arrêt pendant 7 jours et reprendre ensuite la même séquence. Ce schéma thérapeutique est considéré comme le schéma de référence. Ce traitement est contraceptif dès le premier cycle thérapeutique.

Pendant l'arrêt du traitement de 7 jours, en cas d'absence d'hémorragie utérine, une éventuelle grossesse devra être formellement exclue 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 par votre médecin 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 d'hémorragie de privation, exclure l'éventualité d'une grossesse avant la reprise du traitement.

- Un deuxième schéma thérapeutique associe 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg à une dose plus faible d'estrogène, par exemple une association fixe d'éthinylestradiol 35 µg 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 :

1er cycle :

du 1^{er} au 20^{ème} jour : prendre 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg et 1 comprimé de l'association fixe par jour.

21^{ème} jour : prendre le dernier comprimé de l'association fixe.

Arrêt de traitement pendant 7 jours.

Cycles suivants :

Reprendre la même séquence pendant 21 jours.

Ce schéma assure une contraception dès le 1er cycle.

- En cas de contre-indication à un estrogène de synthèse, ANDROCUR 50 mg (à la dose de 1 comprimé par jour) peut être prescrit en association avec un estrogène naturel par voie orale ou par voie percutanée, du 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle lors du 1er cycle de traitement, suivi d'un arrêt de 8 jours entre chaque séquence de traitement de 20 jours et la suivante. Cependant, dans ce cas, il est nécessaire de prendre d'autres mesures contraceptives locales pendant les deux premiers cycles de traitement, car il n'a pas été démontré que le schéma est contraceptif avant le 3ème cycle.
- Après la ménopause, ANDROCUR 50 mg sera prescrit à la dose de 1/2 comprimé à 1 comprimé par jour, si possible en association à une estrogénothérapie substitutive.

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.
- Chez la femme : contre-indications des traitements gestagènes. Si ANDROCUR 50 mg, comprimé est utilisé en association avec un traitement estrogénique, respecter les contre-indications d'une telle association.
- Allaitement (voir rubrique 4.6 Grossesse et allaitement).
- Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Surveillance biologique avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les malades atteints :

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

La prudence s'impose en cas de diabète non équilibré.

Dosage des transaminases avant l'instauration du traitement et pendant le traitement en présence d'une symptomatologie évoquant une possible atteinte hépatique (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

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, surveillances médicale et gynécologique (poids, tension artérielle, seins, utérus).

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

Antidiabétiques (insuline, métformine, 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.

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.

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 n'existe pas 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

Chez l'homme :

- inhibition de la spermatogenèse habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire) ;
- gynécomastie ;
- variation du poids ;
- impuissance ;
- comme décrit avec d'autres antiandrogènes, l'utilisation chez l'homme de 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.

Chez la femme :

- l'activité progestative de l'acétate de cyprotérone peut entraîner des troubles des règles du type saignements intercurrents ou aménorrhée ; elle rend nécessaire le schéma posologique conseillé ;
- prise de poids.

Dans les 2 sexes :

- dyspnée ;
- aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs ;

- migraines et céphalées ;
- il a été rapporté chez des patients traités par des doses d'acétate de cyprotérone comprises entre 200-300 mg/jour des cas de toxicité hépatique de type : ictères, insuffisance hépatique, ainsi que de rares cas d'hépatites cytolytiques dont certaines d'évolution fatale. La plupart de ces cas concerne des hommes traités pour un cancer de la prostate. Cette toxicité est dose-dépendante et apparaît plusieurs mois après le début du traitement.
Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement et régulièrement au cours du traitement en présence d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (voir rubrique 4.4 Mises en gardes et précautions particulières d'emploi).
En cas d'hépatotoxicité confirmée, le traitement doit être interrompu, sauf si les anomalies hépatiques sont dues à une autre cause, par exemple l'existence de métastases. Dans ce dernier cas, le traitement ne sera poursuivi, qu'après évaluation stricte du rapport bénéfice-risque ;
- très rarement des accidents thrombo-emboliques ont été rapportés, la responsabilité d'ANDROCUR 50 mg n'a cependant pas été clairement établie ;
- fatigabilité, asthénie et occasionnellement états d'agitation, humeur dépressive peuvent survenir.

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 estrogénique mais un effet antiestrogène. 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 atteint 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 aiguë et les études en administration répétée n'indiquent pas de risque particulier pour l'homme. Cependant, il est connu que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.

Les tests classiques de mutagenèse *in vivo* et *in vitro* n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène ni génotoxique. Cependant, des études plus récentes ont montré que l'acétate de cyprotérone, comme d'autres dérivés stéroïdiens et d'autres principes actifs de nature chimique différente, pouvait induire la formation d'adduits à l'ADN (accompagnée d'une augmentation de la réparation de l'ADN), sur des cellules hépatiques de rat et de singe ainsi que sur des hépatocytes humains. Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à des doses d'exposition, qui pourraient être retrouvées avec les schémas thérapeutiques recommandés pour l'acétate de cyprotérone.

Administré *in vivo* chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque, comme d'autres progestatifs, une augmentation de la fréquence de survenue de lésions hépatiques en foyers, peut-être pré-néoplasiques, avec altération des enzymes cellulaires.

La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Les données cliniques disponibles à ce jour ne laissent pas supposer une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Durée de conservation :

5 ans.

6.2 Nature et contenance du récipient :

Plaquettes thermoformées de 10 comprimés

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

323 510.0 : 2 plaquettes thermoformées (PVC/Alu) de 10 comprimés

8. CONDITIONS DE DELIVRANCE

Liste I

Prix : 13,69 €. Remb. Séc. Soc. 65 %. Agréé Coll.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Bayer Santé

220 avenue de la Recherche

59120 LOOS

Standard : 03 28 16 34 00

Pharmacovigilance (N° vert) : 0 800 87 54 54

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

Avril 80/Août 96/Janvier 2003/Février 2005/Juillet 2005/Janvier 2008/ 25 Août 2009/ 5 Nov. 2009

V04/09

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@bayerhealthcare.com