

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Androcur 50 mg comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé d'Androcur 50 contient 50 mg d'acétate de cyprotérone.

Excipient à effet notoire : 103 mg de lactose (sous forme de monohydrate) par comprimé (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés d'Androcur sont des comprimés de couleur blanche à légèrement jaunâtre, portant les lettres « BV » gravées sur une face dans un hexagone régulier et dotés d'une barre de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Indications chez la femme

Symptômes d'androgénisation sévères, tels que :

- Hirsutisme très sévère
- Alopécie androgénique sévère, souvent associée à des formes sévères d'acné et/ou de séborrhée.

Pour les symptômes d'androgénisation sévères, l'acétate de cyprotérone à 50 mg est indiqué lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants.

#### Indications chez l'homme

- Inhibition de la libido modifiée de façon pathologique (paraphilies) ;
- Traitement anti-androgène du cancer avancé ou inopérable de la prostate.

Pour la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies chez l'homme, l'acétate de cyprotérone à 50 mg peut être utilisé lorsque les autres traitements sont jugés inappropriés.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### **Mode d'administration**

Voie orale.

#### **Schéma de prise**

Les comprimés peuvent se prendre avec un peu d'eau, après le repas.

#### Posologie chez la femme

- Femmes en âge de procréer

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre Androcur. Dès lors, il convient d'exclure une grossesse éventuelle avant le début du traitement.

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement doit débuter le 1<sup>er</sup> jour du cycle (= le 1<sup>er</sup> jour des menstruations). Seules les femmes en aménorrhée peuvent débuter le traitement immédiatement. Dans ce cas, le premier jour du traitement est considéré comme le 1<sup>er</sup> jour du cycle et les recommandations ci-après doivent être suivies comme d'habitude.

Du 1<sup>er</sup> au 10<sup>e</sup> jour du cycle (pendant 10 jours), prendre chaque jour 2 comprimés d'Androcur 50 mg. De plus, ces femmes reçoivent une préparation contenant un progestatif et un œstrogène ; du 1<sup>er</sup> au 21<sup>e</sup> jours du cycle : elles prendront par exemple 1 comprimé contenant l'association de 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol par jour, afin de garantir une protection contraceptive et de stabiliser leur cycle.

Les femmes qui prennent un traitement cyclique combiné doivent prendre les comprimés à une heure précise de la journée.

Cette période de 21 jours est suivie d'une période de 7 jours sans comprimés, durant laquelle se produit une hémorragie de privation. Exactement 4 semaines après le début du premier cycle de traitement, donc le même jour de la semaine, débute le traitement combiné cyclique suivant, que l'hémorragie se soit arrêtée ou qu'elle persiste.

Après l'obtention d'une amélioration clinique, la posologie d'Androcur 50 mg peut être réduite à 1 ou ½ comprimé par jour pendant les 10 premiers jours du traitement combiné par l'association composée de 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol. Un traitement associant 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol sera éventuellement suffisant à lui seul.

Réévaluez le bénéfice et le risque d'un traitement par Androcur 50 mg au début de la ménopause. L'utilisation à long terme (années) d'Androcur 50 mg doit être évitée (voir section 4.4 Meningiome).

#### *Absence de menstruations*

Si les menstruations n'apparaissent pas durant la période sans prise de comprimés, le traitement doit être interrompu et une grossesse éventuelle doit être exclue avant de reprendre la prise des comprimés.

#### *Comprimés oubliés*

Les femmes qui prennent un traitement cyclique combiné doivent prendre les comprimés à une heure précise de la journée. Si plus de 12 heures se sont écoulées depuis le moment où la femme aurait dû prendre son comprimé associant 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol, l'efficacité contraceptive peut être réduite pendant ce cycle. Il convient de lire attentivement les remarques spéciales (en particulier en ce qui concerne la fiabilité contraceptive et les conseils à suivre en cas d'oubli de comprimés) figurant dans la notice de l'association de 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol. Si les menstruations n'apparaissent pas après ce cycle, il faut exclure une grossesse éventuelle avant de reprendre la prise des comprimés.

L'oubli de comprimés d'Androcur peut réduire l'effet thérapeutique et entraîner des hémorragies intermenstruelles. Le comprimé oublié d'Androcur doit être jeté (ne pas prendre de dose double pour compenser le comprimé oublié) et les comprimés suivants doivent être repris à l'heure habituelle, en même temps que l'association de 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol.

#### • **Patientes ménopausées ou ayant subi une hystérectomie**

Chez les patientes ménopausées ou ayant subi une hystérectomie, Androcur peut être administré seul. Selon la sévérité des plaintes, la posologie moyenne est de ½ à 1 comprimé d'Androcur 50 mg une fois par jour, à prendre pendant 21 jours ; après quoi, une période de 7 jours sans comprimés sera respectée.

## **Posologie chez l'homme**

### **Inhibition de la libido modifiée de façon pathologique (paraphilies)**

De manière générale, le traitement débute par 1 comprimé d'Androcur 50 mg deux fois par jour. Il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la posologie à 2 comprimés deux fois par jour, voire à 2 comprimés trois fois par jour pendant une courte période. La durée du traitement par l'acétate de cyprotérone doit être définie au cas par cas. Une fois qu'un résultat satisfaisant a été obtenu, l'effet thérapeutique doit être maintenu en utilisant la plus faible dose possible. La prise de ½ comprimé deux fois par jour est souvent suffisante. Lorsqu'on ajuste la posologie d'entretien ou lors de l'arrêt de la prise du médicament, la posologie ne doit pas être diminuée brutalement, mais progressivement.

Dans ce cas, la posologie quotidienne doit être réduite de 1 comprimé, ou mieux encore de ½ comprimé, avec des intervalles de plusieurs semaines.

Afin de stabiliser l'effet thérapeutique, il est nécessaire de prendre Androcur pendant une période prolongée, si possible avec des mesures psychothérapeutiques simultanées.

### **Traitement anti-androgène du cancer avancé ou inopérable de la prostate.**

2 comprimés d'Androcur 50 mg deux à trois fois par jour (= 200 mg à 300 mg).

Après avoir obtenu une amélioration ou une rémission, il ne faut ni interrompre le traitement, ni réduire la posologie.

- Pour réduire l'augmentation initiale des taux d'hormones sexuelles masculines en cas de traitement combiné par des agonistes de la GnRH :

Commencer par 2 comprimés d'Androcur 50 mg deux fois par jour (= 200 mg) pendant 5 à 7 jours, puis 2 comprimés d'Androcur 50 mg deux fois par jour (= 200 mg) pendant 3 à 4 semaines en association avec un agoniste de la GnRH, à une posologie telle qu'indiquée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (voir la notice de l'agoniste de la GnRH).

- Pour traiter des sensations de chaleur intenses et soudaines (bouffées de chaleur) chez les patients recevant un traitement combiné incluant un analogue de la GnRH ou chez les patients ayant subi une orchidectomie

1 à 3 comprimés d'Androcur 50 mg par jour (50-150 mg) ; si nécessaire, augmenter progressivement la posologie à 2 comprimés trois fois par jour (300 mg).

- **Informations complémentaires pour les populations particulières**

#### ***Population pédiatrique***

Androcur ne peut pas être administré avant la fin de la puberté car un effet délétère sur la croissance et sur les fonctions endocrines non encore stabilisées n'est pas exclu.

#### ***Jeunes filles :***

Il n'y a pas de données disponibles concernant la nécessité d'une éventuelle adaptation posologique.

#### ***Garçons :***

L'utilisation d'Androcur n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette catégorie d'âge.

#### ***Patients âgés***

Aucune donnée disponible n'indique qu'une adaptation posologique soit nécessaire chez les patients âgés.

***Patients présentant une diminution de la fonction hépatique***

Androcur 50 mg est contre-indiqué chez les hommes et les femmes présentant une diminution de la fonction hépatique (cette contre-indication reste valable tant que les valeurs ne sont pas normalisées).

***Patients présentant une diminution de la fonction rénale***

Aucune donnée connue n'indique qu'il soit nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale.

### **4.3 Contre-indications**

Androcur 50 mg ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent un méningiome ou qui ont un antécédent de méningiome.

#### **Contre-indications chez la femme**

- Grossesse
- Allaitement
- Affections hépatiques
- Syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor
- Antécédents d'ictère ou de prurit persistant au cours d'une grossesse antérieure
- Antécédents d'herpès gravidique
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques
- Maladies débilitantes (p. ex. cachexie)
- Dépression chronique sévère
- Présence ou antécédents d'événements thromboemboliques
- Diabète sévère avec altérations vasculaires
- Anémie falciforme
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Concernant le traitement combiné cyclique des symptômes sévères d'androgénisation, consulter les données relatives aux contre-indications dans la notice de l'association composée de 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol (préparation utilisée en plus d'Androcur).

#### **Contre-indications chez l'homme**

##### **Pour la réduction de la libido en cas de paraphilies chez l'homme**

- Affections hépatiques
- Syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques
- Maladies débilitantes (cachexie)
- Dépression chronique sévère
- Présence ou antécédents d'événements thromboemboliques
- Diabète sévère avec altérations vasculaires
- Anémie falciforme
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

##### **Pour le traitement anti-androgène d'un cancer de la prostate inopérable**

Affections hépatiques

Syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor

Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (uniquement lorsque ces tumeurs ne sont pas la conséquence de métastases d'un cancer de la prostate)

Maladies débilitantes (cachexie [à l'exception du cancer de la prostate inopérable])

Dépression chronique sévère

Présence d'événements thromboemboliques

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

Avant le début du traitement, les femmes doivent subir un examen médical général et gynécologique approfondi (incluant un examen des seins et un frottis cervical pour examen cytologique). Chez les femmes en âge de procréer, il faut exclure toute grossesse potentielle.

##### **Méningiome :**

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone principalement à des doses de 25 mg et plus. Le risque de méningiome s'accroît avec l'augmentation des doses cumulées d'acétate de cyprotérone (voir rubrique 5.1). De fortes doses cumulées peuvent être atteintes en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) ou sur une plus courte durée avec de fortes doses quotidiennes. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour le suivi et la détection de méningiomes conformément à la pratique clinique. Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par Androcur, le traitement par Androcur et les autres médicaments contenant de la cyprotérone devront être arrêtés définitivement (voir rubrique « Contre-indications »). Certaines données montrent que le risque de méningiome pourrait diminuer après l'arrêt du traitement par la cyprotérone.

##### **Foie**

Chez des patients traités par Androcur, une toxicité hépatique directe avec ictère, hépatite et insuffisance hépatique a été signalée. A des doses de 100 mg et plus, des cas à issue fatale ont également été signalés. La plupart des cas ont été rapportés chez des patients traités pour un cancer de la prostate. La toxicité est dose-dépendante et se développe généralement plusieurs mois après le début du traitement. Des tests hépatiques doivent être effectués avant d'instaurer le traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement, ainsi que dès l'apparition de signes ou de symptômes susceptibles d'évoquer une toxicité hépatique. Lorsqu'une toxicité hépatique est constatée, il y a lieu d'arrêter le traitement par Androcur, sauf si la toxicité hépatique peut être expliquée par d'autres causes possibles, comme des métastases. Dans ce dernier cas, le traitement ne peut être poursuivi que si les bénéfices attendus du traitement l'emportent sur les risques éventuels pour le patient.

Dans des cas isolés, des altérations hépatiques bénignes et malignes ont été signalées pendant le traitement par Androcur, pouvant entraîner des hémorragies dans la cavité abdominale qui menacent le pronostic vital. En présence de plaintes épigastriques sévères, d'une hypertrophie hépatique ou de signes d'une hémorragie intra-abdominale aiguë, le diagnostic différentiel devra comprendre l'éventualité d'une tumeur hépatique.

##### **Evénements thromboemboliques**

Des événements thromboemboliques ont été rapportés chez des patients sous Androcur, bien qu'aucun lien de direct avec Androcur n'ait été démontré. Les patients ayant des antécédents d'événements thrombotiques ou thromboemboliques artériels ou veineux (p. ex. thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde) ou des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux, ainsi que les patients qui présentent des tumeurs cérébrales avancées, ont un risque accru de présenter des événements thromboemboliques.

##### **Diabète**

Les patients diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance médicale stricte. Chez ces patients, le métabolisme des glucides doit être surveillé attentivement, car la prise d'antidiabétiques oraux peut modifier les besoins en insuline pendant le traitement par Androcur (voir rubrique 4.3).

### **Fonction corticosurrénale**

Il convient de contrôler régulièrement la fonction corticosurrénale pendant le traitement. En effet, les données précliniques indiquent une inhibition possible de cette fonction sous l'effet de type corticoïde d'Androcur utilisé à forte dose (voir rubrique 5.3).

### **Essoufflement**

Le traitement par Androcur à une posologie élevée peut provoquer une sensation d'essoufflement. Dans pareil cas, le diagnostic différentiel doit inclure l'effet stimulant de la progestérone et des progestatifs synthétiques sur la respiration. Cet effet peut s'accompagner d'une hypocapnie et d'une alcalose respiratoire compensatoire, mais aucun traitement spécifique n'est requis dans ce cas.

### **Lactose**

Androcur 50 mg contient 103 mg de lactose (sous forme de monohydrate) par comprimé. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### **□ Chez les femmes, il convient de tenir compte de ce qui suit :**

Si une hémorragie légère survient au cours des 3 semaines de prise du traitement combiné, la prise ne doit pas être interrompue ; en cas d'hémorragies persistantes ou répétées à intervalles irréguliers, il faut effectuer un examen gynécologique afin d'exclure toute cause organique.

De plus, s'il est nécessaire d'administrer en complément l'association de 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol, il convient de prendre en compte toutes les données relatives à cette association.

#### **□ Chez les hommes, il convient de tenir compte de ce qui suit :**

Chez les patients traités pour réduire la libido ou pour traiter des paraphilies, l'effet d'Androcur peut être réduit sous l'influence de l'alcool.

Chez les patients atteints d'un cancer inopérable de la prostate qui ont des antécédents de maladies thromboemboliques ou qui présentent une anémie falciforme ou une forme sévère de diabète associée à des altérations vasculaires, il convient d'évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque pour chaque patient individuel avant de prescrire Androcur 50 mg.

### **Anémie**

Des cas d'anémie ont été rapportés pendant le traitement par Androcur. Une numération des globules rouges doit donc être effectuée à intervalles réguliers pendant le traitement.

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

Bien qu'aucune étude d'interaction clinique n'ait été réalisée, comme ce médicament est métabolisé par le CYP3A4, on s'attend à ce que le métabolisme de l'acétate de cyprotérone soit inhibé par le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4. D'autre part, les inducteurs du CYP3A4 tels que, notamment, la rifampicine, la phénytoïne et les produits contenant du millepertuis, peuvent réduire les taux d'acétate de cyprotérone.

Des études d'inhibition *in vitro* ont montré que l'administration de doses thérapeutiques élevées d'acétate de cyprotérone, soit trois fois 100 mg par jour, est susceptible d'entraîner une inhibition des enzymes CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 et 2D6 du cytochrome P450.

Le risque de myopathie ou de rhabdomyolyse associé aux statines peut être renforcé lorsque ces inhibiteurs de la HMGCoA (statines), qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4, sont administrés en association avec des doses élevées d'acétate de cyprotérone, car ces deux substances suivent la même voie métabolique.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Androcur est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Avant l'instauration du traitement, il faut exclure une grossesse potentielle.

##### Allaitement

Une étude menée auprès de 6 femmes ayant reçu chacune une dose unique de 50 mg d'acétate de cyprotérone a montré que 0,2 % de la dose est excrétée dans le lait maternel. Androcur est dès lors contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

##### Fertilité

Chez la femme, l'ovulation est inhibée pendant le traitement combiné, ce qui induit un état de stérilité (voir rubrique 4.8).

Chez l'homme, Androcur inhibe la spermatogenèse pendant plusieurs semaines en raison de son effet anti-androgène et antigonadotrope. La spermatogenèse se rétablit progressivement dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

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

Les patients qui ont besoin de capacités de concentration importantes dans leur travail (p. ex. en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines) doivent savoir qu'Androcur peut entraîner de la fatigue et une perte d'initiative et altérer les capacités de concentration.

#### **4.8 Effets indésirables**

Le terme MedDRA le plus approprié a été utilisé pour décrire un effet indésirable donné. Les synonymes et les maladies apparentées ne sont pas mentionnés, mais doivent également être pris en compte.

Les effets indésirables les plus graves présentés par les patients traités par Androcur 50 mg étaient une toxicité hépatique, des tumeurs hépatiques bénignes et malignes pouvant entraîner des hémorragies intra-abdominales, ainsi que des événements thromboemboliques.

Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone (voir rubrique 4.4).

##### **Effets indésirables chez la femme**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patientes traitées par Androcur 50 mg étaient du spotting, une prise de poids et une humeur dépressive.

Les effets indésirables rapportés avec Androcur 50 mg sont repris dans le tableau ci-dessous sur la base des données collectées après la mise sur le marché. L'expérience est cependant trop limitée pour pouvoir en estimer la fréquence.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont définies comme suit :

- Rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponible)

Classe de systèmes d'organes selon la convention MedDRA	Rare	Fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées		Tumeurs hépatiques bénignes et malignes* Méningiomes cérébraux bénins
Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids, perte de poids, augmentation de la glycémie chez les patients diabétiques
Affections psychiatriques		Humeur dépressive, agitation temporaire, augmentation de la libido, diminution de la libido
Affections du système nerveux	Méningiome	
Affections gastro-intestinales		Hémorragies intra-abdominales*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée
Affections des organes de reproduction et du sein		Inhibition de l'ovulation, tension mammaire, spotting*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue
Affections hépatobiliaires		Toxicité hépatique, ictère, hépatite, insuffisance hépatique
Affections vasculaires		Evénements thromboemboliques <sup>†</sup>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Essoufflement*

\* : Pour plus d'informations, voir rubrique 4.4.

<sup>†</sup> : Le lien de causalité avec Androcur n'a pas été établi.

Chez la femme, l'ovulation est inhibée pendant le traitement combiné, ce qui permet d'obtenir un état de stérilité.

Concernant l'utilisation complémentaire nécessaire d'une préparation combinée, il convient de consulter les remarques spéciales portant sur les effets indésirables figurant dans la notice de l'association de 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol, par exemple.

#### Effets indésirables chez l'homme :

Les effets indésirables rapportés avec Androcur 50 mg sont repris dans le tableau ci-dessous sur la base des données collectées après la mise sur le marché.

- **Très fréquent** : touche plus de 1 patient sur 10
- **Fréquent** : touche au moins 1 patient sur 100, mais moins de 1 patient sur 10
- **Peu fréquent** : touche au moins 1 patient sur 1 000, mais moins de 1 patient sur 100

- **Rare** : touche au moins 1 patient sur 10 000, mais moins de 1 patient sur 1 000
- **Très rare** : touche moins de 1 patient sur 10 000
- **Fréquence indéterminée** : ne peut être estimée sur la base des données disponible

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées</b>					Tumeurs hépatiques bénignes et malignes*	Méningiomes cérébraux bénins*, **
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>						Anémie
<b>Affections du système immunitaire</b>				Réaction d'hypersensibilité		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Prise ou perte de poids				
<b>Affections psychiatriques</b>	Baisse de la libido (chez l'homme), dysfonction érectile (chez l'homme)	Humeur dépressive  Agitation (temporaire)				
<b>Affections du système nerveux</b>				Méningiome		
<b>Affections vasculaires</b>						Affections thromboemboliques*, **
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Essoufflement				
<b>Affections gastro-intestinales</b>						Hémorragies intra-abdominales*
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Toxicité hépatique, y compris ictère, hépatite et insuffisance hépatique				

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Eruption cutanée			
Affections musculo-squelettiques et systémiques						Ostéoporose
Affections des organes de reproduction et du sein	Inhibition réversible de la spermatogénèse	Gynécomastie				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, sensations de chaleur intenses et soudaines (bouffées de chaleur), transpiration				

\* : Pour plus d'informations, voir rubrique 4.4.

\*\* : Le lien de causalité avec Androcur n'a pas été établi.

Après un traitement par Androcur, la libido et la puissance sexuelle sont diminuées et la fonction gonadique est inhibée. Ces modifications sont réversibles après l'arrêt du traitement.

Androcur inhibe la spermatogénèse pendant plusieurs semaines en raison de son effet anti-androgène et antigonadotrope. La spermatogénèse se rétablit progressivement dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Le traitement par Androcur peut provoquer une gynécomastie (parfois associée à une sensibilité au toucher des mamelons) ; ce trouble disparaît toutefois après l'arrêt de l'utilisation de la préparation.

Comme avec d'autres traitements anti-androgènes, les patients masculins traités à long terme par Androcur peuvent développer une ostéoporose.

#### 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 :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### **4.9 Surdosage**

Des études de toxicité aiguës après administration unique ont démontré que la substance active d'Androcur, l'acétate de cyprotérone, peut être classée comme pratiquement atoxique. On ne doit s'attendre à aucun risque d'intoxication aiguë après une prise accidentelle unique d'un multiple de la dose thérapeutique nécessaire.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : anti-androgènes, code ATC : G03HA01

Androcur est une préparation hormonale dotée d'effets anti-androgènes.

Chez la femme, les affections androgéno-dépendantes telles que la pilosité pathologique (dans l'hirsutisme), l'alopecie androgénique et l'hyperactivité des glandes sébacées (dans l'acné et la séborrhée) sont influencées favorablement par une inhibition compétitive des androgènes au niveau des organes cibles. La diminution de la concentration en androgènes résultant des propriétés antigonadotropes de l'acétate de cyprotérone exerce un effet thérapeutique complémentaire.

Ces modifications sont réversibles après l'arrêt du traitement.

Pendant le traitement combiné par l'association de 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol, la fonction ovarienne est inhibée.

Chez les hommes traités par Androcur, la libido et la puissance sexuelle sont diminuées et la fonction gonadique est inhibée. Ces modifications sont réversibles après l'arrêt du traitement. L'acétate de cyprotérone induit une inhibition compétitive de l'effet des androgènes au niveau des organes cibles androgéno-dépendants ; il protège par exemple la prostate de l'effet des androgènes sécrétés par les gonades et/ou les corticosurrénales.

L'acétate de cyprotérone exerce un effet inhibiteur central. L'effet antigonadotrope induit une diminution de la synthèse de testostérone dans les testicules, entraînant une réduction des concentrations sériques de testostérone.

L'effet antigonadotrope de l'acétate de cyprotérone est également perceptible lorsqu'il est combiné avec un agoniste de la GnRH. L'augmentation initiale de la testostérone induite par cet agoniste est réduite par l'acétate de cyprotérone.

A des doses élevées d'acétate de cyprotérone, on a observé une tendance occasionnelle à une légère augmentation des taux de prolactine.

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  $\geq 3$  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 (par 100 000 patient-années)	HR <sub>ajusté</sub> (IC à 95%) <sup>a</sup>
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]

<sup>a</sup> Ajusté en fonction de l'âge comme variable dépendante du temps et des oestrogènes 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

### Absorption

Après administration par voie orale, l'acétate de cyprotérone est entièrement résorbé, et ce dans un large intervalle posologique.

La biodisponibilité absolue de l'acétate de cyprotérone est quasi complète (88 % de la dose).

### Distribution

La prise de 50 mg d'acétate de cyprotérone induit des taux sériques maximaux d'environ 140 ng/ml après environ 3 h. Ensuite, les taux sériques du médicament diminuent au cours d'une période typique de 24 à 120 heures, avec une demi-vie de  $43,9 \pm 12,8$  heures. La clairance sérique totale de l'acétate de cyprotérone a été établie à  $3,5 \pm 1,5$  ml/min/kg.

L'acétate de cyprotérone est quasi exclusivement lié à l'albumine plasmatique. Environ 3,5 à 4 % des concentrations totales du médicament ne sont pas liées. En raison de la nature non spécifique de la liaison aux protéines, la pharmacocinétique de l'acétate de cyprotérone n'est pas influencée par des modifications des taux de SHBG (sex hormone binding globulin).

Compte tenu de la longue demi-vie de la phase d'élimination terminale du plasma (sérum) et de la prise quotidienne, on peut s'attendre à une accumulation de l'acétate de cyprotérone selon un facteur 3 dans le sérum, après administration quotidienne répétée.

### Biotransformation

L'acétate de cyprotérone est métabolisé par différentes voies, notamment par le biais d'hydroxylations et de conjugaisons. Le métabolite principal dans le plasma humain est le dérivé 15 β-hydroxy. Dans la première phase, la métabolisation de l'acétate de cyprotérone est catalysée par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450.

### Élimination

Une fraction de la dose est éliminée sous forme inchangée par voie biliaire. La majeure partie de la dose est éliminée sous la forme de métabolites selon une proportion urinaire/biliaire de 3:7. L'excrétion rénale

et biliaire s'effectue avec une demi-vie de 1,9 jour. Les métabolites sont éliminés du plasma à une vitesse similaire (demi-vie de 1,7 jour).

### 5.3 Données de sécurité préclinique

#### Toxicité systémique

Après administrations orales répétées au cours des études de tolérance systémique chez l'animal, aucun signe d'intolérance systémique n'a été observé qui empêcherait l'utilisation chez l'homme aux posologies requises pour les indications mentionnées.

Aucune étude chez l'animal n'a examiné l'effet sensibilisant éventuel de l'acétate de cyprotérone.

#### Embryotoxicité/tératogenèse

L'étude des effets embryotoxiques ou tératogènes après un traitement au cours de l'organogenèse et sur le développement des organes sexuels externes n'a pas révélé d'effets indiquant un effet tératogène général. L'administration d'acétate de cyprotérone à des doses élevées au cours de la phase de différenciation hormonosensible des organes génitaux (après le 45<sup>e</sup> jour de la grossesse environ) pourrait induire des signes de féminisation des fœtus masculins. Les observations chez les nouveau-nés de sexe masculin ayant subi une exposition intra-utérine à l'acétate de cyprotérone n'ont montré aucun signe de féminisation. Androcur est cependant contre-indiqué pendant la grossesse.

#### Génotoxicité et carcinogenèse

Les tests de génotoxicité de première ligne effectués avec l'acétate de cyprotérone se sont avérés négatifs. Dans d'autres tests cependant, effectués sur des hépatocytes de rats et de singes ainsi que sur des cellules hépatiques humaines fraîchement isolées, il est apparu que l'acétate de cyprotérone peut former des adduits à l'ADN (et induire une activité accrue des mécanismes réparateurs de l'ADN). Aucun adduit à l'ADN n'a été retrouvé dans les hépatocytes chez le chien.

Cette formation d'adduits à l'ADN s'est produite lors d'expositions dont on peut supposer qu'elles sont observées aux posologies recommandées de l'acétate de cyprotérone. Les conséquences d'un traitement par l'acétate de cyprotérone *in vivo* étaient une augmentation des lésions hépatiques focales, éventuellement préneoplasiques, accompagnée d'une modification des enzymes cellulaires chez les rats femelles, ainsi qu'une augmentation de la fréquence des mutations chez les rats transgéniques avec un gène bactérien comme cible de la mutation.

L'expérience clinique et les études épidémiologiques bien conduites n'ont jusqu'ici pas mis en évidence d'incidence accrue des tumeurs hépatiques chez l'homme. De même, les études évaluant la tumorigénicité de l'acétate de cyprotérone chez les rongeurs n'ont révélé aucune indication d'un potentiel tumorigène spécifique.

Il faut cependant garder à l'esprit que les stéroïdes sexuels sont susceptibles de stimuler la croissance de certains tissus et tumeurs hormonodépendants.

D'une façon générale, les données toxicologiques disponibles ne fournissent aucun obstacle à l'utilisation d'Androcur chez l'humain s'il est utilisé conformément aux instructions pour les indications données et aux posologies recommandées.

Des études expérimentales au cours desquelles des doses élevées ont été administrées à des rats et des chiens ont induit des effets ressemblant à un effet corticoïde sur les surrénales, ce qui peut suggérer la possibilité d'effets comparables chez l'homme à la dose la plus élevée administrée (300 mg/jour).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, polyvidone, dioxyde de silicium, stéarate de magnésium.

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

5 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.  
La date de péremption est le dernier jour du mois indiqué sur l'emballage extérieur après EXP.

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

Boîtes de plaquettes PVC-Alu thermoformées de 50 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Advanz Pharma Limited  
Unit 17, Northwood House  
Northwood Crescent  
Dublin 9  
D09 V504  
Irlande

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

Belgique : BE092434

Luxembourg : 1981070601 (0006035 : 1\*50 comprimés)

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

Date de première autorisation : 31 octobre 1974

Date de dernier renouvellement : 12 octobre 2009

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Approbation : 10/2024