

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 à effet notoire : 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. Dans cette indication, 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.
- Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.

4.2. Posologie et mode d'administration

En raison du risque de méningiome, ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable doit être prescrit et dispensé sous réserve du recueil de l'attestation d'information du patient qui devra être renouvelée une fois par an (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'intérêt de la prescription doit être réévalué annuellement en tenant compte du rapport bénéfique/risque individuel de chaque patient et de l'évolution des symptômes. Dans la mesure où le risque de méningiome augmente en fonction de la posologie et de la durée d'utilisation, les utilisations prolongées et à fortes doses sont à proscrire.

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 :

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 œstrogène.

Dose d'instauration du traitement :

- Du 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle : prendre 1 comprimé d'ANDROCUR 50 mg par jour associé à de l'estradiol ou du valérate d'estradiol (par voie orale ou percutanée) et associer une contraception locale supplémentaire pendant les deux premiers cycles.
- Du 21^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement.

Dose d'entretien : 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg ou réduction de la dose à ½ comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg en fonction des signes cliniques, toujours en association à l'estradiol ou au valérate d'estradiol pendant les 20 jours de prise d'ANDROCUR 50 mg.

En cas d'absence de saignement de privation pendant les 8 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.

Réévaluer les bénéfices et les risques du traitement par ANDROCUR 50 mg au début de la ménopause.

L'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR 50 mg doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Après la ménopause : ½ à 1 comprimé par jour pendant 20 jours sur 28 si possible en association avec une œstrogénothérapie substitutive.

ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable n'est pas recommandé avant la fin de la puberté.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Affections hépatiques sévères, 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)
- Existence ou antécédents d'accidents thromboemboliques
- Dépression chronique sévère
- Anémie à hématies falciformes
- Antécédents d'ictère ou de prurit persistant durant une grossesse

- Antécédents d'herpes gestationis
- Existence ou antécédents de méningiomes : Réaliser une imagerie cérébrale par IRM en début de traitement afin d'éliminer l'existence d'un méningiome (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

ANDROCUR 50 mg peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. Cette toxicité apparaît habituellement plusieurs mois après le début du traitement. Des cas d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités à des doses de 100 mg et plus.

De très rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital ont été observés après utilisation d'ANDROCUR 50 mg. En cas de plaintes sévères au niveau abdominal, d'hypertrophie du foie ou en cas de signe d'hémorragie intra-abdominale, une tumeur hépatique doit être évoquée.

Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement. L'apparition d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (par exemple : nausées ou vomissements, ictère, démangeaisons intenses, urines foncées, douleurs abdominales) doit aussi conduire à effectuer un bilan biologique hépatique.

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

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

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

La survenue d'événements thromboemboliques a été rapportée chez des patients sous ANDROCUR 50 mg, sans que la responsabilité d'ANDROCUR 50 mg soit établie. Les patients ayant des antécédents d'événements thrombotiques/thromboemboliques 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 thromboembolique 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 thromboemboliques veineux ou artériels,
- céphalées importantes.

Des cas d'anémie ont été rapportés avec ANDROCUR 50 mg chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Une surveillance régulière de la numération érythrocytaire est nécessaire au cours du traitement chez l'homme.

Pendant les traitements à fortes doses (? 100 mg par jour), il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction corticosurrénale, les données précliniques suggérant une possible suppression due à l'effet « corticoïd-like » d'ANDROCUR 50 mg.

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

Méningiome

Chez l'homme et chez la femme, 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, à savoir : réaliser une imagerie cérébrale par IRM en début de traitement afin d'éliminer l'existence d'un méningiome (voir rubrique 4.3). Si le traitement est poursuivi pendant plusieurs années, une imagerie cérébrale par IRM devra être réalisée au plus tard 5 ans après la première imagerie, puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.

Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par ANDROCUR 50 mg, le traitement par ANDROCUR 50 mg et les autres médicaments contenant de la cyprotérone devront être arrêtés définitivement et un avis neurochirurgical sera requis (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »).

Certaines données montrent que le risque de méningiome pourrait diminuer après l'arrêt du traitement par la cyprotérone.

Le prescripteur doit s'assurer que le patient a été informé des risques de méningiome et de leurs symptômes tels que maux de tête, troubles de la vision, du langage, de la mémoire et de l'audition, nausées, vertiges, convulsions perte de l'odorat et une faiblesse, paralysie.

Le prescripteur doit s'assurer également que le patient a été informé de la surveillance nécessaire et qu'il a reconnu avoir compris cette information (attestation annuelle d'information co-signée par le prescripteur et le patient).

L'utilisation d'ANDROCUR 50 mg est déconseillée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive (voir rubrique 4.6).

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

Réévaluer les bénéfices et les risques du traitement par ANDROCUR 50 mg au début de la ménopause (voir rubrique 4.2).

Ce médicament contient du lactose. 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.

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

Associations déconseillées

+ Millepertuis

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

+ Ulipristal

- dans l'indication contraception d'urgence

Antagonisme des effets de l'ulipristal en cas de prise d'ANDROCUR moins de 5 jours après la prise de la contraception d'urgence.

+ Pérampanel

Pour des doses de pérampanel ? à 12 mg/j, risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone, oxcarbazépine, rifabutine, rifampicine, névirapine, éfavirenz, dabrafénib et enzalutamide)

Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone, 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.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir

Risque de diminution de l'efficacité de la cyprotérone, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la cyprotérone pendant l'administration avec l'inhibiteur de protéase et après son arrêt.

+ Bosentan

Risque de diminution de l'efficacité du progestatif par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et si possible adaptation de la posologie de la cyprotérone pendant l'administration avec le bosentan et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ Ulipristal

Antagonisme réciproque des effets de l'ulipristal et du progestatif, avec risque d'inefficacité.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

ANDROCUR 50 mg n'a pas d'indication pendant la 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 50 mg est déconseillée 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 50 mg sont une toxicité hépatique, des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales et des événements thromboemboliques (voir rubrique 4.4).

En cas d'association d'ANDROCUR 50 mg avec un ?strogène, se référer aussi à la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'?strogène utilisé.

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 habituellement réversible à l'arrêt du traitement.
- 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 (spottings) ou aménorrhée.
- inhibition de l'ovulation.
- tension mammaire.
- augmentation ou diminution de la libido.

Troubles du système sanguin et lymphatique

Chez l'homme :

- anémie.

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.
- événements 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, voire 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.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

- méningiome (fréquence rare) : des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés lors de l'utilisation d'acétate de cyprotérone (voir rubrique 4.4).

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

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 : antiandrogènes non associés, 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 -hydroxyprogestérone, possède avant tout une action antiandrogène. Cet effet spécifique antiandrogénique s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la 5 -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 androgénique mais un effet anti-androgène. Il n'a pas d'action nocive sur la fonction du cortex surrénalien.

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)	HR_{ajusté} (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 ?strogènes 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

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 -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 f?tus 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 (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Surveillance particulière pendant le traitement : la prescription nécessite la signature annuelle par le médecin et le patient d'une attestation d'information ; la délivrance ne peut se faire

qu'après avoir vérifié que cette attestation a été co-signée.