

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Androcur 10 mg comprimés

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg d'acétate de cyprotérone.

Excipient à effet notoire : 59 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 blancs à blanc cassé portant l'inscription « BW » sur une face dans un hexagone régulier et dotés d'une barre de cassure sur l'autre face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Symptômes d'hyperandrogénie de gravité moyenne chez la femme, tels que :

- Hirsutisme de sévérité modérée
- Alopécie androgénique modérée
- Formes modérées et sévères d'acné et de séborrhée.

Pour hirsutisme, alopécie androgénique, formes d'acné et de séborrhée, l'acétate de cyprotérone à 10 mg est indiqué lorsque l'utilisation de médicaments à base d'acétate de cyprotérone à plus faible dose (p. ex. 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol) ou d'autres options de traitement n'a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants.

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Voie orale.

Schéma de prise

Avant de débiter le traitement, une grossesse doit être exclue avec certitude.

Lorsque l'administration simultanée d'éthinylestradiol est indiquée afin d'obtenir une protection nécessaire à l'égard d'une grossesse ainsi que d'éviter des hémorragies irrégulières, on administre les comprimés d'Androcur 10 mg en même temps que, par exemple, une association composée de 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol, qui peut être envisagée à cet effet.

La posologie doit être adaptée à la nature et à la sévérité des symptômes. Dans l'acné et la séborrhée,

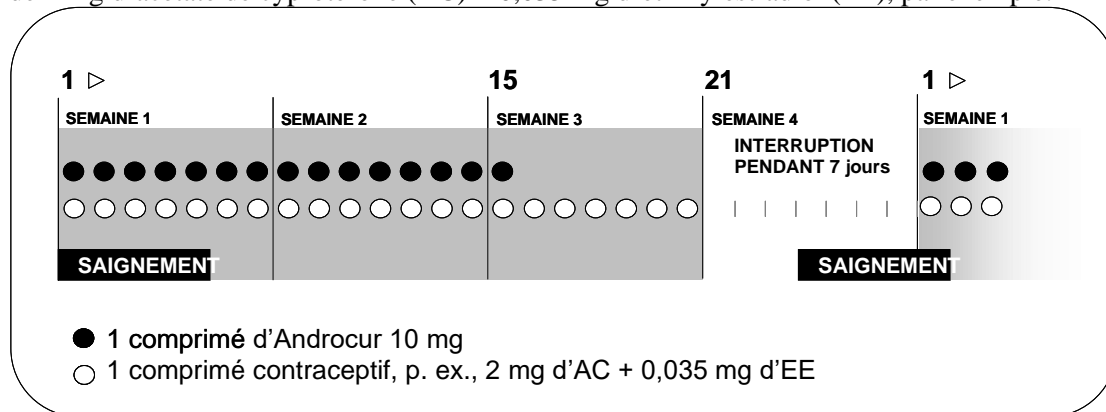
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

la dose journalière de 1 comprimé d'Androcur 10 mg, prise selon le schéma ci-après, suffit. Le traitement de l'hirsutisme léger ou modéré nécessite habituellement 1 à 2 comprimés d'Androcur 10 mg par jour, selon le même schéma.

- **Début de la prise**

La prise des deux préparations doit commencer le 1^{er} jour du cycle (=1^{er} jour des saignements = 1^{er} jour du cycle).

On prendra 1 comprimé d'Androcur 10 mg du 1^{er} au 15^e jour d'un traitement cyclique par l'association de 2 mg d'acétate de cyprotérone (AC) + 0,035 mg d'éthinylestradiol (EE), par exemple.



Retirer le premier comprimé d'Androcur 10 mg de l'alvéole marquée du jour de la semaine correspondant au début de la prise (p. ex. « LUN » pour lundi), et l'avaler sans croquer avec un peu de liquide. Le moment de la prise n'a pas d'importance, mais il faut s'en tenir au moment choisi, de préférence après le petit déjeuner ou après le repas du soir.

On prendra donc 1 comprimé par jour, en suivant le sens des flèches, jusqu'à ce que les 15 comprimés d'Androcur 10 mg aient été pris. Lorsque, 6 jours plus tard, l'emballage calendrier contenant les comprimés de l'association de 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol est également vide (donc après 21 jours de traitement), on respectera un intervalle de 7 jours sans comprimés, durant duquel un saignement se produira.

Après la pause de 7 jours, on poursuivra la prise du médicament des emballages calendriers suivants d'Androcur 10 mg et de l'association de 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol p. ex., que les saignements aient cessé ou non.

- **Durée du traitement**

La durée du traitement dépend de la nature et de la sévérité des symptômes d'androgénisation et de leur réponse au traitement instauré.

La plupart des cas d'acné et de séborrhée répondent favorablement après 3 à 6 cycles de traitement. En cas d'amélioration clinique, la dose efficace la plus faible doit être utilisée, p. ex., l'association composée de 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol seulement.

En cas d'hirsutisme, les premiers résultats n'apparaissent qu'après 6 mois, et le résultat ne peut être considéré complet qu'au bout de 12 à 18 mois de traitement.

Dans le traitement de l'alopecie androgénique, le résultat est moins rapide que dans le traitement de l'acné et de la séborrhée.

- **En cas d'absence de saignements de privation**

Si exceptionnellement aucune hémorragie ne s'est produite, on ne doit pas poursuivre le traitement et il faut exclure toute grossesse éventuelle avant de reprendre le traitement.

- **Oubli de comprimés**

Si on a oublié de prendre la pilule contraceptive contenant p.ex. l'association de 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol au moment habituel, il faut la prendre dans les 12 heures qui suivent. Si cette pilule est prise avec un retard de plus de 12 heures, l'efficacité contraceptive peut être réduite au cours de ce cycle. Dans ce cas, il faut consulter les indications spéciales portant sur l'efficacité contraceptive et les recommandations à ce sujet, figurant dans la notice publique de la pilule contraceptive en question. En l'absence de saignements au cours du premier intervalle sans comprimés suivant l'oubli de la/des pilule(s) contraceptive(s), il faut exclure une grossesse avant de recommencer à prendre les comprimés.

L'oubli de comprimés d'Androcur peut réduire l'efficacité thérapeutique et entraîner des saignements intercurrents. Il ne faut plus prendre les comprimés d'Androcur oubliés (ne pas prendre de dose double pour compenser le comprimé oublié) et la prise des comprimés doit être poursuivie comme d'habitude, tout comme celle de la pilule contraceptive.

Informations complémentaires pour les populations particulières

Population pédiatrique

Androcur est uniquement indiqué chez les patientes après la fin de la puberté. Il n'existe pas de données concernant la nécessité d'ajuster la posologie.

Population gériatrique

Androcur 10 mg est uniquement indiqué chez les patientes en âge de procréer.

Patientes souffrant d'une diminution de la fonction hépatique

Androcur 10 mg est contre-indiqué chez les femmes présentant une diminution de la fonction hépatique (et ce, tant que les paramètres hépatiques ne sont pas normalisés).

Patientes souffrant d'une diminution de la fonction rénale

Aucune donnée n'indique qu'il est nécessaire d'ajuster la posologie chez les patientes présentant une diminution de la fonction rénale.

4.3 Contre-indications

- Androcur 10 mg ne doit pas être utilisé chez les patientes qui souffrent ou ont souffert d'un méningiome.
- Grossesse
- Allaitement
- Affections hépatiques
- Syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor
- (Antécédent d') ictère ou prurit persistant au cours d'une grossesse antérieure (dans le cadre d'une cholestase gestationnelle)
- Antécédent d'herpès gravidique
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques
- Maladies débilitantes (p. ex. anorexie mentale, cachexie)
- Dépressions chroniques sévères
- Processus thrombo-emboliques en cours ou antérieurs
- Diabète sévère avec altérations vasculaires

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

- Anémie falciforme
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Une attention particulière doit être accordée aux contre-indications mentionnées dans la notice scientifique de l'association 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol, utilisée en association avec Androcur 10 mg.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant le début du traitement, il faut pratiquer un examen gynécologique approfondi, visant surtout à exclure avec certitude une grossesse.

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

Au cours du traitement, il convient de contrôler régulièrement la fonction hépatique, et plus particulièrement les transaminases. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant le traitement, à intervalles réguliers durant le traitement et en présence de tout symptôme ou signe indiquant une toxicité hépatique. Si la toxicité hépatique est confirmée, le traitement par Androcur devra être arrêté.

Après l'utilisation de stéroïdes sexuels, auxquels appartient également la substance active d'Androcur 10 mg, on a constaté des tumeurs hépatiques bénignes et des carcinomes malins, qui ont entraîné des hémorragies intra-abdominales potentiellement mortelles. En cas de survenue de troubles épigastriques graves, d'une hypertrophie hépatique ou de signes d'hémorragies intra-abdominales, le diagnostic différentiel devra comprendre l'éventualité d'une tumeur hépatique.

Diabète

Un suivi médical strict s'impose chez les patientes diabétiques. Le métabolisme des glucides doit être soigneusement surveillé, car les besoins en antidiabétiques oraux ou en insuline peuvent se modifier durant le traitement par Androcur (voir rubrique 4.3).

Traitement combiné

Si un léger saignement imprévu se produit durant les trois semaines du traitement combiné, il ne faut pas interrompre sa prise ; en cas de saignement abondant, on envisagera d'effectuer un examen spécifique afin d'identifier la cause du saignement.

En cas de nécessité d'administration complémentaire d'un contraceptif, tel que l'association 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol, il convient de tenir compte de toutes les informations figurant dans la notice de ce produit.

Autres situations

Androcur 10 mg contient 59 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.

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

Aucune étude clinique n'a été réalisée à ce jour sur les interactions. Androcur est métabolisé par le CYP3A4. Dès lors, il est probable que le kétoconazole, le clomitrazole, le ritonavir et d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 inhibent le métabolisme de l'acétate de cyprotérone. Inversement, les médicaments inducteurs du CYP3A4, comme la rifampicine, la phénytoïne et les produits contenant du millepertuis, peuvent réduire les taux d'acétate de cyprotérone.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'acétate de cyprotérone chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont montré que l'acétate de cyprotérone peut induire des symptômes de féminisation chez le fœtus mâle. On ignore si ces observations sont extrapolables à l'homme. Toutefois, lors de la prise d'Androcur 10 mg au cours de la phase de différenciation des organes génitaux hormonosensibles (environ 45 à 90 jours après la conception), il convient de tenir compte du risque de féminisation du fœtus masculin. Voir aussi rubrique 5.3.

Androcur 10 mg est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

En l'absence de menstruations, il faut exclure toute grossesse avant de poursuivre l'administration.

Allaitement

Bien que des effets délétères sur les nourrissons masculins soient extrêmement peu probables, on ne peut pas les exclure avec certitude.

Une étude menée auprès de 6 femmes ayant chacune reçu une dose unique de 50 mg d'acétate de cyprotérone a montré que 0,2 % de la dose était excrétée dans le lait maternel. Androcur 10 mg est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune donnée disponible.

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

Les effets d'un traitement par Androcur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés chez les patientes traitées par Androcur 10 mg étaient le spotting, la prise de poids et l'humeur dépressive.

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patientes traitées par Androcur 10 mg étaient les tumeurs bénignes et malignes du foie, susceptibles de donner lieu à des hémorragies intra-abdominales.

Les effets indésirables rapportés sous Androcur 10 mg sont repris dans le tableau ci-dessous sur la base des données obtenues au cours de la surveillance post-marketing et de l'expérience acquise avec Androcur ;

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont définies ainsi :

- rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)
- indéterminée (ne peut être déterminé sur base des données disponibles)

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Rare	Fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)		Tumeurs hépatiques bénignes et malignes *
Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids, perte de poids, augmentation du taux de sucre dans le sang chez les diabétiques
Affections hépatobiliaires		Troubles de la fonction hépatique, ictère (jaunisse), hépatite
Affections psychiatriques		Humeur dépressive, diminution de la libido, augmentation 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		Douleur mammaire, inhibition de l'ovulation, spotting *

* Pour plus d'informations, voir rubrique 4.4.

La terminologie MedDRA la plus récente a été utilisée pour rapporter les effets indésirables. Bien que cette liste ne mentionne pas les synonymes ni les maladies apparentées, il convient d'en tenir compte.

L'ovulation est inhibée par le traitement combiné, entraînant une absence de fécondité.

En cas de nécessité d'administration complémentaire de l'association composée de 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol, il convient d'être particulièrement attentif aux effets indésirables décrits dans la notice scientifique de ce produit.

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

Belgique:

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: 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

4.9 Surdosage

Les études de toxicité aiguë effectuées après la prise d'une administration unique ont montré que l'acétate de cyprotérone, la substance active d'Androcur, peut être classifié de pratiquement non toxique. De même, aucun risque d'intoxication aiguë n'est attendu après la prise accidentelle d'une ou de plusieurs doses requises à des fins thérapeutiques.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Anti-androgène, cyprotérone ; code ATC : G03HA01.

Androcur est une préparation hormonale dotée d'un effet anti-androgène.

Les affections androgéno-dépendantes, telles que la pousse de poils pathologique dans le cas de l'hirsutisme, l'alopecie androgénique et une augmentation de la fonction de la glande sébacée dans l'acné et la séborrhée, sont influencées favorablement par l'inhibition androgénique au niveau des organes cibles. La diminution de la concentration d'androgènes due aux propriétés antigonadotropes de l'acétate de cyprotérone exerce un effet thérapeutique complémentaire. Ces modifications sont réversibles après l'arrêt du traitement. Durant le traitement combiné par 2 mg d'acétate de cyprotérone + 0,035 mg d'éthinylestradiol, la fonction ovarienne est inhibée.

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 (par 100 000 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 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 orale, l'acétate de cyprotérone est entièrement absorbé dans une large gamme posologique. La biodisponibilité absolue de l'acétate de cyprotérone est quasi complète (88 % de la dose administrée).

Distribution

En cas de prise quotidienne répétée, on obtient un taux de substance active stable qui n'est pas trop influencé par la dose unique. L'acétate de cyprotérone est essentiellement excrété sous la forme de métabolites, par voie rénale à raison d'environ 30 % de la dose administrée et par voie biliaire à raison de 70 %, avec une demi-vie de 2 à 3 jours. Après administration orale, l'acétate de cyprotérone est totalement biodisponible.

Après environ 1½ heure, l'absorption de 10 mg d'acétate de cyprotérone induit des concentrations plasmatiques maximales d'environ 75 ng/ml. Ces concentrations diminuent ensuite en deux phases, avec des demi-vies respectives de 0,8 heure et 2,3 jours. La clairance sérique totale de l'acétate de cyprotérone est de 3,6 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, les paramètres pharmacocinétiques de l'acétate de cyprotérone ne sont pas influencés par les modifications des taux de SHBG (globuline fixant les hormones sexuelles).

Biotransformation

L'acétate de cyprotérone est métabolisé par différents mécanismes, notamment par hydroxylation et conjugaison. Le principal métabolite dans le plasma humain est le dérivé 15β-hydroxy.

Élimination

Une partie de la dose est excrété sous forme inchangée avec le liquide biliaire. La majeure partie de la dose est excrétée sous forme de métabolites selon un rapport urinaire/biliaire de 3:7. Il a été observé que l'excrétion rénale et biliaire se produit avec une demi-vie de 1,9 jour. Les métabolites plasmatiques ont été éliminés à une vitesse comparable (demi-vie de 1,7 jour).

Conditions d'équilibre

Compte tenu de la longue demi-vie d'élimination plasmatique (sérique) et de la prise quotidienne répétée, on peut s'attendre à une accumulation de l'acétate de cyprotérone d'un facteur 2-2,5 dans le sérum au cours d'un cycle de traitement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Lors de l'administration de doses très élevées, des effets hormonaux ont été observés sur les surrénales chez le rat et le chien.

Toxicité sur la reproduction et le développement

L'administration d'acétate de cyprotérone chez la rate et la lapine gravides a été associée à une féminisation des fœtus mâles. Le traitement d'embryons de souris par des doses élevées d'acétate de cyprotérone durant la préimplantation et l'embryogenèse a été associé à une augmentation du nombre de fentes palatines, des anomalies du système urinaire et une dilatation cystique du système respiratoire. Ces effets n'ont pas été observés chez le rat et le lapin. Chez le rat et la souris (quasi) nés

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

à terme, le traitement par acétate de cyprotérone peut provoquer une atteinte permanente à la fonction neuro-endocrinienne et à la fonction additionnelle des organes reproducteurs.

Génotoxicité et cancérogenèse

L'acétate de cyprotérone peut induire des adduits à l'ADN et une augmentation des mécanismes réparateurs de l'ADN dans les cellules hépatiques de rats et de singes exposés, ainsi que dans des hépatocytes humains fraîchement isolés, à des doses comparables à la posologie recommandée chez l'homme. L'administration d'acétate de cyprotérone chez le rat a augmenté la survenue de lésions hépatiques focales, éventuellement préneoplasiques, avec un effet sur l'activité enzymatique chez des rats femelles.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, polyvidone 25.000 (E 1201), dioxyde de silicium colloïdale anhydre, stéarate de magnésium (E 470b).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

La date de péremption est le dernier jour du mois indiqué sur l'emballage extérieur après EXP.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés à usage oral.

Plaquettes en PVC/Alu contenant 15 comprimés :

1 x 15 comprimés

3 x 15 comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

Bayer SA – NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

8 NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Belgique : BE133804
Luxembourg : 1987010011
3x 15 0006049

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

Date de première autorisation : 28 mars 1986
Date de dernier renouvellement : 28 janvier 2008

10 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2024