

SAINT DENIS, le

20 FEV. 1995

143-145, boulevard Anatole France
93200 SAINT DENIS
Tél : 48.13.20.00

Monsieur le Titulaire de
L'Autorisation de Mise sur le Marché
des Laboratoires SCHERING
ZI de Roubaix-est
Rue de Toufflers
59390 LYS LEZ LANNOY

Dossier suivi par :

Réf. à rappeler :

GTIM n°7

Monsieur,

J'ai l'honneur de vous faire parvenir, ci-joint, l'ampliation du rectificatif apporté à l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

ANDROCUR, comprimé.

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Pour le Directeur Général
et par délégation

Le Pharmacien Inspecteur

Coordination Affaires Réglementaires

70 FEV. 1995

Monsieur le Titulaire de
l'Autorisation de Mise sur le Marché
Laboratoires SCHERING
ZI de Roubaix-est
Rue de Toufflers
59390 LYS LEZ LANNOY

Réf. à rappeler :

GTIM n°7

**AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
RECTIFICATIF**

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE DU MEDICAMENT

VU le livre V du code de la santé publique, notamment les articles L.601 et R.5128
à R.5140 ;

VU l'autorisation de mise sur le marché octroyée le 8 août 1980

aux laboratoires **SCHERING**

pour la spécialité pharmaceutique :

ANDROCUR, comprimé.

VU l'avis de la commission prévu à l'article R. 5140 du code de la santé publique ;

DECIDE

ARTICLE 1er.-

ABROGER

Les rectificatifs ANNEXE I des 24 janvier 1994 et 25 novembre 1994.

REPLACER PAR :

ANNEXE 1 jointe.

20 FEV. 1995

ANNEXE I**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT****1. DENOMINATION**

ANDROCUR, comprimé.

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 doit être associé à un estrogène.

Le schéma thérapeutique peut être le suivant :

1. Prendre 2 comprimés d'ANDROCUR par jour du 1er au 10ème jour du cycle, en association avec 50 µg d'éthinylestradiol du 1er au 21ème jour du cycle, arrêt 7 jours et reprise de la même séquence. Ce schéma, le plus ancien, est le schéma de référence.

Ce traitement est contraceptif dès le premier cycle thérapeutique.

Durant la pause de 7 jours, si l'hémorragie utérine n'apparaît pas, 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 n'est plus garantie. Poursuivre le traitement et prendre des mesures contraceptives supplémentaires jusqu'à la fin du cycle en cours. En cas d'absence d'hémorragie de privation, exclure l'éventualité d'une grossesse avant la reprise du traitement.

2. Un deuxième schéma thérapeutique associe ANDROCUR 1 comprimé par jour à une dose plus faible d'estrogène. Il est par exemple possible d'utiliser avec ANDROCUR une association fixe d'éthinylestradiol 35 g et d'acétate de cyprotérone à faible dose. Qu'il s'agisse du traitement initial ou d'un traitement en relais d'un contraceptif oral, le mode de prescription est le suivant :

- 1er cycle : ingestion quotidienne régulière d'un comprimé de chaque en commençant le premier jour du cycle pendant 20 jours, le 21ème jour prendre le dernier comprimé de l'association fixe.

- Cycles suivants : après une pause thérapeutique de 7 jours, reprendre la même séquence pendant 21 jours.

Ce schéma assure une contraception dès le 1er cycle.

3. En cas de contre-indication à un estrogène de synthèse, ANDROCUR peut être prescrit en association avec un estrogène naturel par voie orale ou par voie percutanée à la dose de 1 comprimé par jour, du 1er au 20ème 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 sera prescrit à la dose de 1/2 comprimé à 1 comprimé par jour, si possible associé à une oestrogénothérapie substitutive.

4.3 Contre-indications

- Affections hépatiques graves, tumeurs hépatiques (sauf métastases d'un cancer de la prostate),
- Tuberculose et maladies cachectisantes,
- Diabète sévère,
- Existence ou antécédents d'affections thromboemboliques,
- Dépression chronique sévère,
- Chez la femme : celles de toutes thérapeutiques gestagènes et celles des médicaments éventuellement associés. Si l'on utilise ANDROCUR sous la forme d'un traitement cyclique combiné, respecter les contre-indications des associations oestro-progestatives.
- Grossesse confirmée ou suspectée (en raison d'une féminisation du fœtus masculin).
- Allaitement (en raison du passage des stéroïdes dans le lait maternel).

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mise en garde

Grossesse

En cas de doute sur l'éventualité d'une grossesse, un test immunologique de grossesse doit être pratiqué avant le début du traitement.

Précautions d'emploi

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

- . d'affections hépatiques chroniques (cf effets indésirables),
- . de diabète ou de prédiabète.

La prudence s'impose en cas de diabète difficile à équilibrer

Interrompre le traitement en cas de survenue de :

- . ictère ou élévation des transaminases,
- . troubles oculaires (perte de vision, diplopie, lésions vasculaires de la rétine),
- . troubles thromboemboliques veineux ou artériels,
- . céphalée importante.

Chez l'homme adulte en période de maturité sexuelle, il est conseillé de faire effectuer avant traitement un spermogramme

Chez la femme, surveillances médicale et gynécologique (poids, tension artérielle, seins, utérus)

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

Association nécessitant des précautions d'emploi :

Antidiabétiques (insulines, métformine, sulfamides hypoglycémiantes) : effet diabéto-gène des progestatifs macrodosés.

Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement et après son arrêt.

4.6 Grossesse et allaitement

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

4.8 Effets indésirables

Chez l'homme :

- Inhibition de la spermatogénèse habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire).
- Gynécomastie.
- Variation du poids.
- Impuissance.

Chez la femme :

- L'activité progestative de l'acétate de cyprotérone peut entraîner des troubles des règles du type saignements intercurrents ou aménorrhées post-thérapeutiques, 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 : ictères, insuffisance hépatique et de rares cas d'hépatites cytolytiques dont certaines d'évolution fatale. La plupart des cas rapportés 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 traitement et au cours du traitement, en présence d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (cf précautions d'emploi).

En cas d'hépatotoxicité confirmée, le traitement doit être interrompu, à moins que celle-ci puisse être expliquée par une autre cause, par exemple l'existence de métastases. Dans ce dernier cas, le traitement ne doit être poursuivi, qu'après évaluation stricte du rapport bénéfice-risque.

4.9 Surdosage**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Progestatif de synthèse antiandrogène antagoniste.

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 corticosurrénales 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 antagoniste relativement puissante, puisqu'il suffit d'une dose de 1 mg par jour pendant 21 jours par cycle pour inhiber l'ovulation chez la femme.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'acétate de cyprotérone passe dans la circulation plasmatique sans important effet de premier passage hépatique. (le Cmax est atteint au bout de 3 à 4 heures). Sa demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. Il 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 précliniques

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 mutagénèse 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 d'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 accumulées jusqu'à ce jour ne laissent pas supposer une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

5 ans.

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

Plaquettes thermoformées de 10 comprimés.

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

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

323 509.2 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Alu).

8. CLASSIFICATION EN MATIERE DE DELIVRANCE

Liste I

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

SCHERING S.A.

Rue de Toufflers

59390 LYS LEZ LANNOY

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

ARTICLE 2.- La présente décision est notifiée à l'intéressé.

FAIT A ST DENIS, le

20 FEV. 1995

LE DIRECTEUR GENERAL
DE L'AGENCE DU MEDICAMENT

Pour ampliation
Le Pharmacien-inspecteur

Pour le Directeur Général
et par délégation

Le Pharmacien-Inspecteur
Coordination Affaires Réglementaires