

**RAPPORTS D'EXPERTISE DU DOSSIER ANDROCUR PRESENTE  
PAR LES LABORATOIRES SCHERING SA**

Ce dossier concerne l'étude de la bioéquivalence de l'Androcur 100 mg par rapport à la forme déjà commercialisée Androcur 50 mg

ETUDE DE BIOEQUIVALENCE ANDROCUR 50 versus ANDROCUR 100

- Etude de bioéquivalence relative 1

Cette étude de bioéquivalence relative concerne 17 volontaires sains âgés de 24 à 44 ans. Il s'agit d'une étude randomisée entre 2 comprimés d'Androcur 50 (forme de référence) et un comprimé d'Androcur 100. La randomisation consiste dans un tirage au sort de l'ordre des formes avec une période de wash out de 3 semaines entre chaque forme. Une seule prise de chaque forme est prévue dans ce protocole.

Seize prélèvements sanguins sont réalisés : avant la prise, 30, 60, 90 minutes, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 et 168 h après l'administration orale.

L'acétate de cyprotérone (CPA) et son principal métabolite le 15 $\beta$ -hydroxy-CPA (OH-CPA) sont dosés par méthode CLHP avec détection ultraviolette.

La méthodologie utilisée afin de déterminer la biodisponibilité des deux formes est une simple analyse de variance.

Les résultats montrent une grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques étudiés, AUC, Cmax, Tmax.

Les experts du dossier se basent sur la moyenne et l'écart-type de l'AUC du CPA et de OH-CPA pour décréter la bioéquivalence des deux formes.

Si l'on pratique une analyse de variance suivie d'un test de Westlake sur les valeurs des AUC la bioéquivalence est loin d'être aussi évidente. En effet, le delta % est pour CPA de plus de 40% et pour OH-CPA de plus de 33% largement supérieur aux 20% nécessaires à une conclusion de bioéquivalence.

Si l'on pratique une analyse de variance suivie d'un test de Westlake sur les logarithmes des valeurs des AUC, ce qui est licite, alors le delta % baisse aux environs de 6 à 7% pour le CPA et le OH-CPA.

Il faudrait donc dire d'après cette étude qu'il n'y a pas bio-inéquivalence des deux formes plutôt que d'affirmer une bioéquivalence.

- Etude de bioéquivalence relative 2

Cette nouvelle étude a été faite car les autorités réglementaires allemandes avaient trouvé leur étude précédente un peu légère.

Dans cette étude de bioéquivalence relative concerne 36 volontaires sains âgés de 20 à 45 ans.

Il s'agit d'une étude randomisée entre 2 comprimés d'Androcur 50 (forme de référence) et un comprimé d'Androcur 100. La randomisation consiste dans un tirage au sort de l'ordre des formes avec une période de wash out de 3 semaines entre chaque forme. Une seule prise de chaque forme est prévue dans ce protocole.

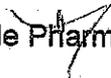
Quinze prélèvements sanguins sont réalisés : avant la prise, 30, 60, 90 minutes, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 et 120 h après l'administration orale.

L'acétate de cyprotérone (CPA) et son principal métabolite le 15 $\beta$ -hydroxy-CPA (OH-CPA) sont dosés par méthode chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

Dans cette étude l'analyse de variance sur les AUC est suivie d'un test de Westlake.

Après avoir transformé les valeurs de AUC en logarithme de leur valeur, les experts montrent une bioéquivalence des deux formes comprimés sauf pour le Cmax et le Tmax. Ils affirment que ce manque d'équivalence pour ces deux derniers paramètres n'ont pas de retentissement clinique car l'administration de l'Androcur est chronique et qu'avec un temps de demi-vie terminal de 40 h, l'état d'équilibre n'est que peu affecté par la légère différence de Cmax et de Tmax.

Fait à Saint-Cloud le 02 octobre 1995

  
Chef de Service de Pharmacologie Clinique

OH-CPA AUC 2x50 versus 1x100

\*\*\*\*\* RESULTATS ANOVA \*\*\*\*\*

Nombre total de sujets	16
Nombre de groupes	2
Nombre de formulations	2
Nombre de périodes	2
Nombre de sujets par groupe	8
Somme totale	111.44300
Moyenne formulation A	3.50056
Moyenne formulation B	3.46462
Terme correctif	388.11070
1. SSQ totale	2.07085
Nombre de degrés de liberté	31.00000
Variance	0.06680
2. SSQ groupes	0.07363
Nombre de degrés de liberté	1.00000
Variance	0.07363
F	1.28694
p	0.27552
3. SSQ sujets	1.25428
Nombre de degrés de liberté	15.00000
Variance	0.08362
F	1.46149
p	0.24164
4. SSQ formulations	0.01033
Nombre de degrés de liberté	1.00000
Variance	0.01033
F	0.18058
p	0.67953
5. SSQ périodes	0.00523
Nombre de degrés de liberté	1.00000
Variance	0.00523
F	0.09137
p	0.76376
6. SSQ résiduelle	0.80101
Nombre de degrés de liberté	14.00000
Variance	0.05721
7. SSQ sujets intra-groupes	1.18065
Nombre de degrés de liberté	14.00000
Variance	0.08433
F	1.47395
p	0.23830

\*\*\*\*\* TEST DE WESTLAKE \*\*\*\*\*

moyenne formulation A	3.50056
moyenne formulation B	3.46462
variance résiduelle	0.05721
nombre de degrés de liberté	14.00000
k1	2.71490
k2	-1.86500
delta	0.19366
delta %	5.53
intervalle de confiance à 95%	( 3.30690, 3.69422)

CPA AUC 2x50 versus 1x100

\*\*\*\*\* RESULTATS ANOVA \*\*\*\*\*

Nombre total de sujets	16
Nombre de groupes	2
Nombre de formulations	2
Nombre de périodes	2
Nombre de sujets par groupe	8
Somme totale	100.27100
Moyenne formulation A	3.14162
Moyenne formulation B	3.12531
Terme correctif	314.19605
1. SSQ totale	1.87506
Nombre de degrés de liberté	31.00000
Variance	0.06049
2. SSQ groupes	0.01005
Nombre de degrés de liberté	1.00000
Variance	0.01005
F	0.13399
p	0.71950
3. SSQ sujets	0.82150
Nombre de degrés de liberté	15.00000
Variance	0.05477
F	0.73042
p	0.72385
4. SSQ formulations	0.00213
Nombre de degrés de liberté	1.00000
Variance	0.00213
F	0.02839
p	0.86294
5. SSQ périodes	0.00173
Nombre de degrés de liberté	1.00000
Variance	0.00173
F	0.02302
p	0.87629
6. SSQ résiduelle	1.04971
Nombre de degrés de liberté	14.00000
Variance	0.07498
7. SSQ sujets intra-groupes	0.81145
Nombre de degrés de liberté	14.00000
Variance	0.05796
F	0.77302
p	0.68199

\*\*\*\*\* TEST DE WESTLAKE \*\*\*\*\*

moyenne formulation A	3.14162	
moyenne formulation B	3.12531	
variance résiduelle	0.07498	
nombre de degrés de liberté	14.00000	
k1	2.33700	
k2	-2.00000	
delta	0.20993	
delta %	6.68	
intervalle de confiance à 95%	( 2.93169,	3.35156)

OH-CPA AUC 2x50 versus 1x100

\*\*\*\*\* RESULTATS ANOVA \*\*\*\*\*

Nombre total de sujets	16
Nombre de groupes	2
Nombre de formulations	2
Nombre de périodes	2
Nombre de sujets par groupe	8
Somme totale	115753.00000
Moyenne formulation A	3701.50000
Moyenne formulation B	3533.06250
Terme correctif	418711156.53125
1. SSQ totale	102631004.46875
Nombre de degrés de liberté	31.00000
Variance	3310677.56351
2. SSQ groupes	1925212.53125
Nombre de degrés de liberté	1.00000
Variance	1925212.53125
F	0.78616
p	0.39400
3. SSQ sujets	67991232.96875
Nombre de degrés de liberté	15.00000
Variance	4532748.86458
F	1.85094
p	0.12848
4. SSQ formulations	226969.53125
Nombre de degrés de liberté	1.00000
Variance	226969.53125
F	0.09268
p	0.76223
5. SSQ périodes	128397.78125
Nombre de degrés de liberté	1.00000
Variance	128397.78125
F	0.05243
p	0.81669
6. SSQ résiduelle	34284404.18750
Nombre de degrés de liberté	14.00000
Variance	2448886.01339
7. SSQ sujets intra-groupes	66066020.43750
Nombre de degrés de liberté	14.00000
Variance	4719001.45982
F	1.92700
p	0.11588

CPA AUC 2x50 versus 1x100

\*\*\*\*\* RESULTATS ANOVA \*\*\*\*\*

Nombre total de sujets	16
Nombre de groupes	2
Nombre de formulations	2
Nombre de périodes	2
Nombre de sujets par groupe	8
Somme totale	50260.00000
Moyenne formulation A	1553.68750
Moyenne formulation B	1587.56250
Terme correctif	78939612.50000
1. SSQ totale	21036767.50000
Nombre de degrés de liberté	31.00000
Variance	678605.40323
2. SSQ groupes	325.12500
Nombre de degrés de liberté	1.00000
Variance	325.12500
F	0.00042
p	0.98150
3. SSQ sujets	10081953.50000
Nombre de degrés de liberté	15.00000
Variance	672130.23333
F	0.87624
p	0.60013
4. SSQ formulations	9180.12500
Nombre de degrés de liberté	1.00000
Variance	9180.12500
F	0.01197
p	0.91081
5. SSQ périodes	206724.50000
Nombre de degrés de liberté	1.00000
Variance	206724.50000
F	0.26950
p	0.61685
6. SSQ résiduelle	10738909.37500
Nombre de degrés de liberté	14.00000
Variance	767064.95536
7. SSQ sujets intra-groupes	10081628.37500
Nombre de degrés de liberté	14.00000
Variance	720116.31250
F	0.93879
p	0.54628

\*\*\*\*\* TEST DE WESTLAKE \*\*\*\*\*

moyenne formulation A	3701.50000
moyenne formulation B	3533.06250
variance résiduelle	2448886.01339
nombre de degrés de liberté	14.00000
k1	2.52888
k2	-1.92000
delta	1230.72036
delta %	33.25
intervalle de confiance à 95%	( 2470.77964, 4932.22036)

\*\*\*\*\* TEST DE WESTLAKE \*\*\*\*\*

moyenne formulation A	1553.68750
moyenne formulation B	1587.56250
variance résiduelle	767064.95536
nombre de degrés de liberté	14.00000
k1	2.26879
k2	-2.05000
delta	668.65707
delta %	43.04
intervalle de confiance à 95%	( 885.03043, 2222.34457)

**ANDROCUR 100 mg, comprimés sécables (Laboratoire  
SCHERING) : nouveau dosage.**

**Notes cliniques**

**GTMAC : réunion n° 58 du 13 octobre 1995**

ANDROCUR® 100 mg est un nouveau dosage de la spécialité ANDROCUR® qui a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché en 1980.

La nature stéroïdienne de l'acétate de Cyprotérone lui permet, grâce à sa double action (centrale anti-gonadotrope et périphérique anti-androgène), de réaliser en monothérapie un blocage androgénique complet.

L'objectif de ce nouveau dosage est d'améliorer la facilité d'administration pour les posologies élevées préconisées dans le traitement du cancer de la prostate (200 à 300 mg/j.) On peut supposer que l'observance thérapeutique en sera améliorée.

Il convient de souligner que le nouveau dosage d'ANDROCUR® ne modifie pas la posologie. Celle-ci reste identique, seul le nombre de comprimés par prise change : 1 cp au lieu de 2.

A posologie égale, le profil des effets adverses ne saurait être modifié. Dans la mesure où la bioéquivalence a été démontrée, l'avis clinique est favorable. En effet, le rapport efficacité/tolérance ne se trouve pas modifié.

## PROCEDURE NATIONALE

- ANDROCUR 100 mg, comprimé sécable

dossier n°NL

Laboratoires SCHERING

Demande déposée : 04 Août 1995

Principe actif : ACETATE DE CYPROTÉRONE

Caractère d'originalité : 3 - Nouveau dosage

Classe ATC : G : SYSTEME GENITO-URINAIRE & HORMONES SEXUELLES  
L : ANTICANCEREUX

Ref. Libra.:

Pharmaco :

Ce nouveau dosage est justifié par la posologie recommandée dans le traitement palliatif du cancer de la prostate qui est de 200 à 300 mg par jour et permet de diviser par deux la prise quotidienne de comprimés.

- 1 - Il n'est pas fourni de nouveau dossier toxico-pharmacologique mais en raison de réunions qui ont eu lieu au CSP au sujet de la tolérance hépatique de l'acétate de cyprotérone, il est précisé que de nouveaux tests de génotoxicité ont été effectués et le rapport de Schering AG (30 Juin 1994) qui avait été transmis au Comité des Spécialités pharmaceutiques est fourni.

Le CSP a émis un avis en Décembre 1994 précisant que les cas de cancer primitifs du foie après exposition à l'acétate de cyprotérone sont peu communs. Il y a cependant un risque d'hépatotoxicité qui dépend de la dose et de la durée du traitement chez les patients traités pour cancer de la prostate et un rectificatif du résumé des caractéristiques du produit avait été demandé puis envoyé à la firme pour les dosages  $\geq 50$  mg intégrant les éléments suivants :

#### 4.8 EFFETS INDESIRABLES

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.

### 5.3 DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES

Les études de toxicité aiguë et les études en administration répétée n'indiquent pas de risque en 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 à l'ADN (accompagnée d'une augmentation de la réparation de l'ADN), sur des cellules hépatiques de rat et de singe ainsi que sur des hépatocytes humains.

Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à des doses d'exposition, qui pourraient être retrouvées avec les schémas thérapeutiques recommandés pour l'acétate de cyprotérone. Administré in vivo chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque, comme d'autres progestatifs, une augmentation de la fréquence de survenue de lésions hépatiques en foyers, peut-être pré-néoplasiques, avec altération des enzymes cellulaires.

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

2 - Le dossier comporte deux études de bioéquivalence :

- étude de bioéquivalence relative randomisée chez 17 volontaires sains recevant une séquence de 1 prise de 2 comprimés d'Androcur 50 mg et une séquence de 1 comprimé d'Androcur à 100 mg après une période de wash-out de 3 semaines entre chaque dosage.
- Etude de bioéquivalence relative randomisée chez 36 volontaires sains suivant le même protocole que précédemment.

Les experts montrent une bioéquivalence des 2 formes comprimés sauf pour le Cmax et le Tmax. Ils affirment que ce manque d'équivalence pour ces deux derniers paramètres n'a pas de retentissement clinique car l'administration d'Androcur est chronique et que le temps de demi-vie terminal étant de 40 heures, l'état d'équilibre est peu affecté par la légère différence de Cmax et de Tmax.

La tolérance de l'acétate de Cyprotérone dosé à 100 mg ne devrait pas être modifiée étant donné que la posologie ne change pas.

**AVIS DU GTMAC N°58 DU 13 OCTOBRE 1995 : AVIS FAVORABLE** à ce nouveau dosage qui permet de diminuer la prise du nombre de comprimés dans le traitement palliatif du cancer de la prostate.

## REUNION GTMAC N°58 DU 13 OCTOBRE 1995

Il conviendra d'ajouter dans le RCP au chapitre EFFETS INDESIRABLES : "perte de la libido" avant l'impuissance.

AGENCE DU MEDICAMENT

-----  
*Direction de l'Evaluation*  
-----

REPUBLIQUE FRANCAISE

SAINT DENIS, le

**26 FEV. 1996**

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

Monsieur le Titulaire de  
l'Autorisation de Mise sur le Marché  
Laboratoires SCHERING FRANCE  
Z.I. ROUBAIX EST  
59452 LYS LES LANNOY CEDEX

Références à rappeler :

NL  
GTMAC N°58  
GTPH 246

**LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE DU MEDICAMENT**

VU le Livre V du code de la santé publique, notamment les articles L. 601, R. 5128 à R. 5140 et R. 5143-5-1 à R. 5143-5-5 ;

VU la demande d'autorisation de mise sur le marché présentée par les laboratoires SCHERING FRANCE

pour la spécialité pharmaceutique dénommée : **ANDROCUR 100 mg, comprimé sécable**

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

**D E C I D E**

**ARTICLE 1.-** L'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 601 du code de la santé publique est accordée à la spécialité dénommée : **ANDROCUR 100 mg, comprimé sécable**

**ARTICLE 2.-** Les méthodes de fabrication et les techniques de contrôle de cette spécialité, prévues au dossier, devront être respectées. Elles devront être modifiées en fonction des progrès scientifiques et techniques. Les projets de modification devront être soumis pour approbation.

**ARTICLE 3.** - L'information destinée au corps médical et aux professions de santé devra être conforme aux dispositions de l'annexe I (RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT) de la présente décision.

L'information destinée au public devra être conforme aux dispositions des annexes II (NOTICE) et annexe III (ETIQUETAGE) de la présente décision.

**ARTICLE 4.** - La validité de cette autorisation de mise sur le marché est limitée à cinq ans à compter de la date de la présente décision. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5137 du code de la santé publique.

**ARTICLE 5.** - La présente décision est notifiée à l'intéressé.

FAIT A ST-DENIS, le

26 FEV. 1996

*Pour ampliation*  
**Le Pharmacien-inspecteur**

**A. NORTH**

**LE DIRECTEUR GENERAL  
DE L'AGENCE DU MEDICAMENT**

**Didier TABUTEAU**

ANNEXE I**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

26 FEV. 1996

**1. DENOMINATION**

ANDROCUR 100 mg, comprimé sécable

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Acétate de cyprotérone .....	100 mg
Lactose monohydraté .....	
Amidon de maïs .....	
Povidone K 25 .....	
Stéarate de magnésium .....	

pour un comprimé sécable de 400 mg

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé sécable.

**4. DONNEES CLINIQUES****4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement palliatif du cancer de la prostate.

**4.2 Posologie et mode d'administration**

200 à 300 mg, soit 2 à 3 comprimés par jour sans interruption.

**4.3 Contre-indications**

- Affections hépatiques graves, tumeurs hépatiques (sauf métastases d'un cancer de la prostate) syndrome de Dubin-Johnson, syndrome de Rotor.
- Tuberculose et maladies cachectisantes (hors cancer de la prostate).
- Diabète sévère.
- Existence ou antécédents d'affections thrombo-emboliques.
- Anémie à hématies falciformes.
- Dépression chronique sévère.

**4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi**

- Surveillance biologique avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les malades atteints :
  - d'affections hépatites chroniques (cf. Effets indésirables) ;

- de diabète ou de pré-diabète.
- 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 thrombo-emboliques veineux ou artériels ;
  - céphalée importante.
- Chez l'homme adulte en période de maturité sexuelle, il est conseillé de faire effectuer avant traitement un spermogramme.

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

- Antidiabétiques (insulines, méformine, sulfamides hypoglycémiantes) : effet diabétogène des progestatifs macrodosés.  
Prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les progestatifs et après son arrêt.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

#### 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

- Inhibition de la spermatogénèse habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire) ;
- gynécomastie ;
- variation de poids ;
- impuissance ;
- aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs ;
- très rarement des accidents thrombo-emboliques ont été rapportés, la responsabilité d'Androcur n'a cependant pas été clairement établie ;
- migraines et céphalées.
- Il a été rapporté chez des patients traités par des doses d'acéate 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.
- Dyspnée ;

- fatigabilité, asthénie, et occasionnellement états d'agitation, humeur dépressive, peuvent survenir.

#### 4.9 Surdosage

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

##### ANTIANDROGENE

HORMONE : progestatif de synthèse

(G : système génito-urinaire et hormones sexuelles)

Progestatif de synthèse anti-androgène, antigonadotrope.

L'acétate de cyprotérone, dérivé de la 17  $\alpha$ -hydroxyprogesterone, possède avant tout une action anti-androgène. Cet effet spécifique anti-androgénique s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la 5  $\alpha$ -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 androgénodépendants tels que la prostate.

L'acétate de cyprotérone a un effet inhibiteur central. Cet effet antigonadotrope entraîne une réduction de la synthèse de la testostérone par les testicules et donc de la testostéronémie. Occasionnellement, on a pu observer une légère augmentation de la prolactinémie aux fortes doses.

#### 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  $\beta$ -hydroxycyprotérone.

#### 5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité aiguë et les études en administration répétée n'indiquent pas de risque en 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 cyprotérone (comme d'autres dérivés stéroïdiens et d'autres principes actifs de nature chimique différente) pouvait induire la formation d'adduits à l'ADN (accompagnée d'une augmentation de la réparation de l'ADN), sur des cellules hépatiques de rat et de singe ainsi que sur des hépatocytes humains.

Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à des doses d'exposition, qui pourraient être retrouvées avec les schémas thérapeutiques recommandés pour l'acétate de cyprotérone.

Administré in vivo chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque, comme d'autres progestatifs, une augmentation de la fréquence de survenue de lésions hépatiques en foyers,

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

3 ans.

### 6.3 Précautions particulières de conservation

### 6.4 Nature et contenance du récipient

60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

### 6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

## **7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

**340 417-5 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)**

## **8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

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

Laboratoires SCHERING FRANCE  
Z.I. ROUBAIX EST  
59452 LYS LES LANNOY CEDEX

## **10. DATE D'APPROBATION/REVISION**

ANNEXE II**NOTICE****1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT****a) DENOMINATION**

**ANDROCUR 100 mg, comprimé sécable**

**b) COMPOSITION QUALITATIVE**

Acétate de cyprotérone

Lactose monohydraté, Amidon de maïs, Povidone K 25, Stéarate de magnésium

**COMPOSITION QUANTITATIVE**

Acétate de cyprotérone ..... 100 mg

pour un comprimé

**c) FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé sécable.

**d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE**

ANTIANDROGENE

Hormone : progestatif de synthèse

(G : système génito-urinaire et hormones sexuelles)

**e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT**

Laboratoires SCHERING FRANCE

Z.I. ROUBAIX EST

59452 LYS LES LANNOY CEDEX

**2. DANS QUEL(S) CAS UTILISER CE MEDICAMENT  
(INDICATIONS THERAPEUTIQUES)**

Ce médicament est préconisé dans le traitement de certaines maladies de la prostate.

**3. ATTENTION !****a) DANS QUEL(S) CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT  
(CONTRE-INDICATIONS)**

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- maladies graves du foie,

- tuberculose,
- diabète sévère,
- antécédents ou présence de maladies thrombo-emboliques (tels que : infarctus, embolie...),
- dépression grave.

En raison de son dosage, cette forme contenant 100 mg d'acétate de cyprotérone par comprimé n'est pas adaptée au traitement de l'hirsutisme chez la femme.

*EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN*

#### **b-c) MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**

Une surveillance médicale et des examens de laboratoire réguliers sont nécessaires avant et pendant le traitement ; ne pas les négliger.

Si vous avez une maladie du foie, ou un diabète, cette surveillance doit être effectuée toutes les **4 à 6 semaines** ; vous devez donc vous soumettre à cette surveillance régulière.

*EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.*

#### **d) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS**

*AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.*

Plus particulièrement, une diminution de l'action des antidiabétiques.

*Ne jamais laisser à la portée des enfants.*

#### **e) GROSSESSE - ALLAITEMENT**

#### **f) CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES**

#### **g) SPORTIFS**

#### **h) LISTE DES EXCIPIENTS DONT LA CONNAISSANCE EST NECESSAIRE POUR UNE UTILISATION SANS RISQUE CHEZ CERTAINS PATIENTS**

### **4. COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT**

#### **a-b) POSOLOGIE - MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

*Dans tous les cas, se conformer strictement à l'ordonnance de votre médecin.*

La posologie est généralement de 2 à 3 comprimés par jour (en 2 ou 3 prises).

#### **c) FREQUENCE ET MOMENT AUQUEL LE MEDICAMENT DOIT ETRE ADMINISTRE**

- d) DUREE DU TRAITEMENT
- e) CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE
- f) CONDUITE A TENIR AU CAS OU L'ADMINISTRATION D'UNE OU PLUSIEURS DOSES A ETE OMISE
- g) RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE

## 5. EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS (EFFETS INDESIRABLES)

Comme tout produit actif, ce médicament peut, chez certaines personnes, entraîner des effets plus ou moins gênants :

- stérilité temporaire, impuissance,
- sensibilité et augmentation de volume des glandes mammaires,
- variation du poids.

Ces troubles ne doivent pas faire arrêter le traitement ; les signaler cependant à votre médecin, en particulier s'ils deviennent gênants.

Quelquefois :

- aggravation d'une maladie veineuse,
- migraine, maux de tête, en avertir votre médecin.

Rarement :

- des maux de tête intenses,
- une gêne inhabituelle de la vision,
- un accident vasculaire thrombo-embolique (formation de caillots sanguins dans les vaisseaux),
- des troubles hépatiques parfois graves (jaunisse) ont été signalés : **il faut arrêter immédiatement le traitement et en avertir votre médecin.**

*Tout effet indésirable inhabituel qui n'est pas décrit dans cette notice doit être signalé à votre médecin.*

## 6. CONSERVATION

- a) NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR
- b) PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

**c) MISE EN GARDE EN CAS DE SIGNES VISIBLES DE DETERIORATION**

**7. DATE DE REVISION DE LA NOTICE**

**ANNEXE III****ETIQUETAGE****DENOMINATION**

**ANDROCUR 100 mg, comprimé sécable**

**COMPOSITION QUALITATIVE**

Acétate de cyprotérone

**COMPOSITION QUANTITATIVE**

Acétate de cyprotérone ..... 100 mg

pour un comprimé

**FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé sécable.

**LISTE DES EXCIPIENTS QUI ONT UN EFFET NOTOIRE****INDICATIONS THERAPEUTIQUES****MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

**NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS****MISES EN GARDE SPECIALES****PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION****PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS**

**NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT**

Laboratoires SCHERING FRANCE  
Z.I. ROUBAIX EST  
59452 LYS LES LANNOY CEDEX

**MEDICAMENT AUTORISE N°****CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

**NUMERO DE LOT DE FABRICATION****DATE LIMITE D'UTILISATION**