

SAINT DENIS, le 21 JAN, 1994

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 FRANCE  
Z.I. Roubaix Est  
59452 - LYSLEZ LANNOY Cedex

Dossier suivi par : Madame le

Réf. à rappeler :

GTI n°32

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, comprimés

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

Pour le Directeur Général  
et par délégation  
Le Directeur Adjoint de l'Evaluation

C. DUBREUIL

SAINT DENIS, le

27 JAN. 1994

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

Monsieur le Titulaire de  
l'Autorisation de Mise sur le Marché  
Laboratoires SCHERING FRANCE  
Z.I. Roubaix Est

Réf. à rappeler :

GTI n°32

**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 08 Avril 1980

aux laboratoires SCHERING FRANCE

pour la spécialité pharmaceutique : ANDROCUR, comprimés

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

**DECIDE**

**ARTICLE 1er.-**

**ABROGER**

Les articles 7 et 8

**REPLACER PAR :**

Les annexe I et II jointes.

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

**21 JAN. 1994**

**FAIT A SAINT-DENIS, le**

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

Pour ampliation  
Le Directeur Adjoint  
de l'Evaluation

**C. DUBREUIL**

Pour le Directeur Général  
et par délégation  
Le Directeur Adjoint de l'Evaluation

**C. DUBREUIL**

21 JAN 1994

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**



**1. DENOMINATION**

**ANDROCUR, comprimés**

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

**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 1 ou 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. Ce schéma, le plus ancien, est le schéma de référence.
- ce traitement est contraceptif dès le premier cycle thérapeutique.

Cette thérapeutique sera suivie d'une pause de 7 jours. Si durant cette période, 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 – une deuxième schéma thérapeutique assurant lui aussi une contraception dès le 1er cycle associe ANDROCUR à une dose plus faible d'estrogène. Il est par exemple possible d'utiliser avec Androcur une association fixe d'éthinyl estradiol 35 µg et d'acétate de cyprotérone à faible dose et ceci du 1er au 21ème jour du cycle.
  - 3 – en cas de contre-indication à un estrogène de synthèse, ANDROCUR peut être prescrit à la dose de 1 comprimé par jour, du 1er au 20ème jour du cycle, en association avec un estrogène naturel par voie orale ou percutanée. Cependant, dans ce cas, il est nécessaire de prendre des 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 estrogénothérapie 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 thrombo-emboliques.
- 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 estro-progestatives.

- Grossesse confirmée ou respectée (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.

## PRECAUTIONS D'EMPLOI :

- Surveillance biologique avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les malades atteints :
  - . d'affections hépatiques chroniques
  - . 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 : surveillance médicale et gynécologique (poids, tension artérielle, seins, utérus).

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

#### Précautions d'emploi :

antidiabétiques (insulines, métfomine, sulfamides hypoglycémisants) : 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 \*

### 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 :

- aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs ;
- migraines et céphalées ;
- ictère cholestatique ;
- des cas d'hépatites cytolitiques rares mais parfois mortelles ont été signalées ;
- Dyspnée.

#### 4.9 Surdosage

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Progestatif de synthèse antiandrogène, antigonadotrope.

L'acétate de cyprotérone, dérivé de la 17  $\alpha$ -hydroxyprogestérone, possède avant tout une action antiandrogène. Cet effet spécifique antiandrogénique s'exerce par inhibition compétitive de la liaison de la 5  $\alpha$ -dihydrotestérone 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 estrogénique mais un effet antiestrogène.

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  $\beta$ -hydroxycyprotérone.

5.3 Données de sécurité précliniques

**6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

6.3 Précautions particulières de conservation

6.4 Nature et contenance du récipient

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

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

**8. CONDITION DE DELIVRANCE**

Liste I

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

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

## ANNEXE II

### INFORMATION DESTINEE AU PUBLIC

#### INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- chez la femme : ce médicament est préconisé dans le traitement de certaines maladies hormonales se manifestant par une hyperpilosité.
- chez l'homme : ce médicament est préconisé dans le traitement de certaines maladies de la prostate.

#### 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 thromboemboliques (tels que : infarctus, embolie...)
- dépression grave,
- grossesse ou désir de grossesse,
- allaitement.

#### MISE EN GARDE 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.

- chez la femme : la surveillance médicale habituelle doit être complétée par une surveillance gynécologique (seins, utérus) et éventuellement un test de grossesse en cas de doute avant de commencer le traitement.

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

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

*NE JAMAIS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS.*

EFFETS SUR LA CAPACITE DE CONDUIRE DES VEHICULES OU D'UTILISER DES MACHINES

## AUTRES EFFETS POSSIBLES DU MEDICAMENT

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

### Chez l'homme :

- 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.

### Chez la femme :

- des troubles des règles peuvent être observés lors d'une utilisation normale du médicament ; il convient de les signaler à votre médecin.
- prise de poids.

### Chez l'homme et la femme :

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 thromboembolique (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.*

## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

***DANS TOUS LES CAS SE CONFORMER STRICTEMENT A L'ORDONNANCE DE VOTRE MEDECIN.***

A titre indicatif, la posologie est généralement :

Chez l'homme : de 4 à 6 comprimés par jour (en 2 ou 3 prises).

Chez la femme :

- Avant la ménopause : 1 à 2 comprimés par jour pendant 10 à 20 jours ; ce traitement doit être impérativement associé à la prise d'un traitement contraceptif hormonal.
- Après la ménopause : 1/2 à 1 comprimé par jour ; ce traitement peut être associé à une estrogénothérapie substitutive, se conformer à la prescription de votre médecin.

## CONDITION DE DELIVRANCE

*CE MEDICAMENT EST INSCRIT SUR LA LISTE I  
VOTRE PHARMACIEN NE POURRA VOUS EN DELIVRER QUE SUR PRESENTATION D'UNE  
NOUVELLE ORDONNANCE DE VOTRE MEDECIN.*

*CE MEDICAMENT VOUS A ETE PERSONNELLEMENT PRESCRIT DANS UNE SITUATION  
PRECISE :*

- . IL PEUT NE PAS ETRE ADAPTE A UN AUTRE CAS*
- . NE PAS LE REUTILISER SANS AVIS MEDICAL*
- . NE PAS LE CONSEILLER A UNE AUTRE PERSONNE*

## DUREE DE STABILITE

*NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION INDIQUEE EN CLAIR SUR L'EMBALLAGE.*

## PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION