



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 décembre 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2005 (JO du 3 août 2007)

ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable
B/ 20 (CIP : 323 510-0)

ANDROCUR 100 mg, comprimé sécable
B/ 60 (CIP : 340 417-5)

Laboratoires BAYER SANTE

acétate de cyprotérone

Code ATC (2011) : G03HA01 (anti-androgène)

Liste I

Date des AMM :

ANDROCUR 50 mg : 8 avril 1980 (procédure nationale)

ANDROCUR 100 mg : 26 février 1996 (procédure nationale) modifiée le 21 juillet 2005 (extension d'indication : «réduction des pulsions sexuelles...»)

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications Thérapeutiques :

ANDROCUR 50 mg :

« - 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. »

ANDROCUR 100 mg :

« -Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.
- Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique. ».

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescriptions :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2012), ces spécialités ont fait l'objet de 160 000 prescriptions (88,6% d'ANDROCUR 50 mg et 11,4% d'ANDROCUR 100 mg).

ANDROCUR 50 mg a fait l'objet de 142 000 prescriptions ; cette spécialité a été principalement prescrite dans la prise en charge de la contraception (22,8%), l'hypertrichose (22,8%), la dysfonction ovarienne (8,9%) l'acné (8,6%), et le traitement des maladies de la prostate (7,2%).

Il est à noter que les prescriptions dans les indications contraception et acné sont hors AMM

ANDROCUR 100 mg a fait l'objet de 18 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Actualisation des données disponibles depuis le précédent avis.

▪ Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée.

Les données acquises de la science sur l'hirsutisme féminin^{1,2}, le cancer de la prostate^{3,4,5,6} et la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies⁷ ainsi que leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu des avis précédents de la Commission de la Transparence.

▪ Tolérance

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période du 13 octobre 2005 au 31 mai 2010. L'analyse des données recueillies a donné lieu à des modifications des rubriques « Posologie et durée de traitement », « Contre-indications », « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » du RCP d'ANDROCUR 50 mg et des rubriques « Contre-indications », « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » du RCP d'ANDROCUR 100 mg (cf annexe).

Ces modifications concernent principalement :

- la tolérance hépatique

les contre indications et mises en gardes suivantes ont été ajoutées : « antécédents d'ictère ou de prurit persistant durant une grossesse, antécédents d'herpès gestationis » « ANDROCUR peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. Cette toxicité apparaît habituellement plusieurs mois après le début du traitement.

Plus rarement, une pathologie tumorale hépatique bénigne et exceptionnellement maligne a été observée.

Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement et au cours du traitement si survient une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité. »

- le risque thrombo-embolique

- le risque de méningiome :

le risque de survenue de méningiomes sous traitement par acétate de cyprotérone a fait l'objet d'un rapport de pharmacovigilance de l'EMA⁸ à la suite duquel les contre indications et mises en gardes suivantes ont été ajoutées : « existence ou antécédents de méningiomes » « des cas de méningiomes (multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg par jour et plus. Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par ANDROCUR, le traitement devra être arrêté ».

une étude de cohorte rétrospective⁹ a conclu à une augmentation de l'incidence des méningiomes chez les patients traités par des doses élevées d'acétate de cyprotérone : le rapport des taux d'incidence ajusté sur l'âge et le genre des patients traités par des doses élevées d'acétate de cyprotérone (ayant reçu au moins une dose de 50 mg) par rapport aux personnes n'ayant jamais été traitées était de 11,4 [4,3 ; 30,08]

¹ Martin K.A. *et al.* Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women : an endocrine society clinical practice guideline. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 ; 4 : 1105-20

² Bachelot A *et al.* Consensus de la société française d'endocrinologie sur l'hyperandrogénie féminine – Les traitements anti-androgènes. *Annales d'endocrinologie.* 2010 ; 71 : e20-e26

³ Prostate cancer – diagnosis and treatment – NICE – 2008 - Clinical guideline 58.

⁴ Salomon L *et al.* Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. *Progrès en urologie.* 2010 ; 4 : S217-S252

⁵ Horwich *et al.* Prostate cancer : ESMO clinical practice guideline for diagnosis treatment and follow-up. *Annals of oncology.* 2010 ; S5 : V129-V133

⁶ NCCN clinical practice guideline in oncology – prostate cancer – V4 - 2011

⁷ Prise en charge des auteurs d'agressions sexuelle à l'encontre de mineurs de moins de 15 ans – Recommandation de bonne pratique- HAS - 2009

⁸ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/12/WC500016972.pdf

⁹ Gil M *et al.* Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population : evidence from a population-based cohort study. *BJCP.* 2011 ; 72 :965-968

Réévaluation du Service Médical Rendu :

- **Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. (dosage 50 mg)**

L'hirsutisme peut conduire à une dégradation marquée de la qualité de vie, en particulier en raison de ses conséquences psycho-affectives et sociales.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Son rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention de l'hirsutisme majeur d'origine non tumorale².

Il existe des alternatives thérapeutiques : autres spécialités à base d'acétate de cyprotérone.

Le service médical rendu dans cette indication reste important.

- **Traitement palliatif du cancer de la prostate (dosages 50 et 100 mg)**

Le cancer de la prostate se situe au deuxième rang des causes de décès par cancer chez l'homme après les cancers des voies respiratoires¹⁰.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée palliative.

Leur rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Ces spécialités sont des médicaments de recours.

Il existe des alternatives thérapeutiques : autres anti-androgènes, agonistes de la GnRH.

Le service médical rendu dans cette indication reste important.

- **Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique (dosage 100 mg)**

Les pulsions sexuelles dans les paraphilies peuvent avoir des conséquences judiciaires et sociales et peuvent engager le pronostic vital de la personne victime d'agression.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est difficile à déterminer compte-tenu des données disponibles.

Cette spécialité, en association à une psychothérapie, est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques : autres spécialités à base d'acétate de cyprotérone, triptoréline (agoniste de la GnRH à libération prolongée administrée par voie intramusculaire).

En l'état actuel des connaissances, le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication reste important.

Au total le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans leurs indications.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement :

- 65% pour le dosage à 50 mg.

- 100% pour le dosage à 100 mg.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

¹⁰ Données sur les causes de décès – année 2009 - CépiDC - INSERM

ANNEXE

Rectificatifs des AMM des spécialités ANDROCUR 50 mg et ANDROCUR 100 mg

Au cours des 5 dernières années des modifications des rubriques, « Posologie et durée de traitement », « Contre-indications », « Mises en garde et précautions particulières d'emploi » et « Effets indésirables » du RCP d'ANDROCUR 50mg, comprimé sécable, sont intervenues. Ces modifications sont présentées dans le tableau ci-dessous. Les ajouts sont présentés en **gras** et les suppressions sont ~~barrées~~.

	LIBELLE PRECEDENT (en date du 21 juillet 2005)	LIBELLE ACTUEL (en date du 24 octobre 2011)
Indications thérapeutiques	<p>Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.</p> <p>Traitement palliatif du cancer de la prostate</p>	<p>Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.</p> <p>Traitement palliatif du cancer de la prostate.</p>
Posologies et durées de traitement	<p><u>Chez l'homme :</u> Dans le cancer de la prostate : 200 à 300 mg, soit 4 à 6 comprimés par jour sans interruption.</p> <p><u>Chez la femme :</u></p> <p>Chez la femme en période d'activité génitale, ANDROCUR 50 mg doit être associé à un estrogène.</p> <p><u>Schémas thérapeutiques :</u></p> <p>- Prendre 2 comprimés d'ANDROCUR 50mg par jour du 1^{er} au 10^{ème} jour du cycle, en association avec 50 µg d'éthinylestradiol du 1^{er} au 21^{ème} jour du cycle, arrêter pendant 7 jours et reprendre ensuite la même séquence.</p> <p>Ce schéma thérapeutique est considéré comme le schéma de référence. Ce traitement est contraceptif dès le premier cycle thérapeutique.</p>	<p><u>Chez l'homme :</u> Dans le cancer de la prostate : 200 à 300 mg, soit 4 à 6 comprimés par jour sans interruption.</p> <p><u>Chez la femme :</u> Les femmes enceintes ne doivent pas prendre ANDROCUR 50 mg, il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse avant le début du traitement.</p> <p>Chez la femme en période d'activité génitale, ANDROCUR 50 mg doit être associé à un estrogène.</p> <p><u>Schémas thérapeutiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1^{er} schéma thérapeutique : <ul style="list-style-type: none"> - du 1^{er} au 10^{ème} jour du cycle : prendre 2 comprimés d'ANDROCUR 50 mg associés à 50 µg d'éthinylestradiol par jour. - du 11^{ème} au 21^{ème} jour du cycle : prendre 50 µg d'éthinylestradiol par jour. - du 22^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 7 jours. <p>Puis reprendre le traitement selon la même séquence.</p> <p>Ce schéma thérapeutique est considéré comme le schéma de référence. Ce traitement est contraceptif dès le premier cycle de traitement.</p>

LIBELLE PRECEDENT (en date du 21 juillet 2005)	LIBELLE ACTUEL (en date du 24 octobre 2011)
<p>- Pendant l'arrêt de traitement de 7 jours, en cas d'absence d'hémorragie utérine, une éventuelle grossesse devra être formellement exclue par un test immunologique.</p> <p>- 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 par votre médecin 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, exclure l'éventualité d'une grossesse avant la reprise du traitement.</p> <p>- un deuxième schéma thérapeutique associe 1 comprimé d'ANDROCUR 50 mg à une dose plus faible d'estrogène, par exemple une association fixe d'éthinylestradiol 35 µg et d'acétate de cyprotérone à faible dose. En cas de traitement initial ou en relais d'un contraceptif oral, le schéma thérapeutique sera le suivant :</p> <p>1^{er} cycle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du 1^{er} au 20^{ème} jour: prendre 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg et 1 comprimé de l'association fixe par jour. - 21^{ème} jour : prendre le dernier comprimé de l'association fixe. - Arrêt du traitement pendant 7 jours <p>Cycles suivants : Reprendre la même séquence pendant 21 jours. Ce schéma assure une contraception dès le 1^{er} cycle.</p> <p>- En cas de contre-indication à un estrogène de synthèse, ANDROCUR 50mg (à la dose de 1 comprimé par jour) peut être prescrit en association avec un estrogène naturel par voie orale ou par voie percutanée, du 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle lors du 1^{er} 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 3^{ème} cycle.</p> <p>- Après la ménopause, ANDROCUR 50 mg sera prescrit à la dose de ½ à 1 comprimé par jour, si possible en association à une estrogénothérapie substitutive.</p>	<p>En cas d'absence de saignement utérin pendant les 7 jours sans traitement, l'absence de grossesse devra être confirmée par un test immunologique.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2^{ème} schéma thérapeutique : Il associe 1 comprimé d'ANDROCUR 50 mg par jour à une dose plus faible d'estrogène, par exemple une association fixe de 35 µg d'éthinylestradiol et d'acétate de cyprotérone à faible dose. En cas de traitement initial ou en relais d'un contraceptif oral, le schéma thérapeutique sera le suivant : <ul style="list-style-type: none"> - du 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle : prendre 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg et 1 comprimé de l'association fixe par jour. - 21^{ème} jour du cycle : prendre le dernier comprimé de l'association fixe. - du 22^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 7 jours. <p>Puis reprendre le traitement selon la même séquence. Ce schéma est contraceptif dès le 1^{er} cycle de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas de contre-indication à un estrogène de synthèse le schéma thérapeutique suivant peut être prescrit : <ul style="list-style-type: none"> - du 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle : prendre 1 comprimé d'ANDROCUR 50 mg par jour associé à un estrogène naturel par voie orale ou par voie percutanée. - du 21^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 8 jours. <p>Puis reprendre le traitement selon la même séquence. Cependant dans ce cas, il est nécessaire de prendre des mesures contraceptives locales pendant les deux premiers cycles de traitement, ce schéma n'ayant pas été démontré contraceptif avant le 3^{ème} cycle.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Après la ménopause : ANDROCUR 50 mg sera prescrit à la dose de ½ à 1 comprimé par jour, si possible en association à une estrogénothérapie substitutive.

	LIBELLE PRECEDENT (en date du 21 juillet 2005)	LIBELLE ACTUEL (en date du 24 octobre 2011)
Contre-Indications	<ul style="list-style-type: none"> 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 de type 1 ou de type 2 Existence ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques. Dépression chronique sévère Anémie à hématies falciformes Chez la femme : Contre-indications des traitements gestagènes. Si ANDROCUR 50mg, comprimé est utilisé en association avec un traitement estrogénique, respecter les contre-indications d'une telle association Allaitement (voir rubrique 4.6 Grossesse et Allaitement) <p>Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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 de type 1 ou de type 2 Existence ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques. Dépression chronique sévère Anémie à hématies falciformes Antécédents d'ictère ou de prurit persistant durant une grossesse. Antécédents d'herpès gestationis Existence ou antécédents de méningiomes <p>Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients</p>
Mises en garde et précautions particulières d'emploi	<p>Surveillance biologique avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les malades atteints :</p> <ul style="list-style-type: none"> d'affections hépatiques chroniques (voir rubrique 4.8 Effets Indésirables), de diabète ou de prédiabète. <p>La prudence s'impose en cas de diabète non équilibré.</p> <p>Dosage des transaminases avant l'instauration du traitement et pendant le traitement en présence d'une symptomatologie évoquant une possible atteinte hépatique (voir rubrique 4.8 Effets Indésirables).</p> <p>Interrompre le traitement en cas de survenue de :</p>	<p>Pendant le traitement, la fonction hépatique, la fonction corticosurrénale et la numération globulaire doivent être contrôlées régulièrement. ANDROCUR peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. Cette toxicité apparaît habituellement plusieurs mois après le début du traitement. Plus rarement, une pathologie tumorale hépatique bénigne et exceptionnellement maligne a été observée. Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement et au cours du traitement si survient une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité.</p> <p>Une surveillance biologique est nécessaire avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les malades atteints :</p> <ul style="list-style-type: none"> d'affections hépatiques chroniques (voir rubrique 4.8), de diabète ou de prédiabète. <p>La survenue d'évènements thrombo-emboliques a été rapportée chez des patients sous ANDROCUR. Les patients ayant des antécédents d'évènements thrombotiques/tromboemboliques 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 tromboembolique augmenté (voir rubrique 4.3).</p> <p>Dans tous les cas, il est impératif d'interrompre le traitement en cas de survenue de :</p>

	LIBELLE PRECEDENT (en date du 21 juillet 2005)	LIBELLE ACTUEL (en date du 24 octobre 2011)
	<ul style="list-style-type: none"> • ictère ou d'élévation des transaminases, • troubles oculaires (perte de vision, diplopie, lésions vasculaires de la rétine), • accidents thrombo-emboliques veineux ou artériels, • céphalées importantes. <p>Chez l'homme adulte en période de maturité sexuelle, il est conseillé d'effectuer un spermogramme avant le démarrage du traitement.</p> <p>Chez la femme, surveillances médicale et gynécologique (poids, tension artérielle, seins, utérus).</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ictère ou d'élévation des transaminases, • troubles oculaires (perte de vision, diplopie, lésions vasculaires de la rétine), • accidents thrombo-emboliques veineux ou artériels, • céphalées importantes. <p>Chez l'homme adulte en période de maturité sexuelle, il est conseillé d'effectuer un spermogramme avant le démarrage du traitement.</p> <p>Chez la femme, une surveillance médicale et gynécologique (poids, tension artérielle, seins, utérus) est nécessaire. Si des spotting surviennent pendant le traitement combiné, la prise des comprimés ne doit pas être interrompue.</p> <p>Des cas de méningiomes (multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg par jour et plus.</p> <p>Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par ANDROCUR, le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.3).</p> <p>L'utilisation d'ANDROCUR est déconseillée au cours de la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive (voir rubrique 4.6).</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>
Effets indésirables	<p><i>Chez l'homme :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibition de la spermatogenèse habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire) ; • gynécomastie ; • variation du poids • impuissance ; • comme décrit avec d'autres antiandrogènes, l'utilisation chez l'homme de 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 	<p>Les effets indésirables les plus sévères associés à la prise d'ANDROCUR sont repris dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».</p> <p>* Affection des organes de reproduction et du sein</p> <p>Chez l'homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibition de la spermatogenèse habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire) ; • gynécomastie ; • impuissance ; • baisse de la libido ;

LIBELLE PRECEDENT (en date du 21 juillet 2005)	LIBELLE ACTUEL (en date du 24 octobre 2011)
<p>100 mg par jour. Cet effet n'a pas été observé lors d'un traitement de courte durée.</p> <p><i>Chez la femme :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • l'activité progestative de l'acétate de cyprotérone peut entraîner des troubles des règles du type saignements intercurrents ou aménorrhée ; elle rend nécessaire le schéma posologique conseillé ; • prise de poids.* <p><i>Dans les 2 sexes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 de type : ictères, insuffisance hépatique, ainsi que de rares cas d'hépatites cytolytiques dont certaines d'évolution fatale. La plupart des cas 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 démarrage du traitement et régulièrement au cours du traitement, en présence d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (voir rubrique 4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi). <p>En cas d'hépatotoxicité confirmée, le traitement doit être interrompu, sauf si les anomalies hépatiques sont dues à une autre cause, par exemple l'existence de métastases. Dans ce dernier cas, le traitement ne sera poursuivi, qu'après évaluation stricte du rapport bénéfice-risque.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Très rarement des accidents thromboemboliques ont été rapportés, la responsabilité d'ANDROCUR 50 mg n'a cependant pas été clairement établie. • Fatigabilité, asthénie et occasionnellement états d'agitation, humeur dépressive peuvent survenir. 	<p><i>Chez la femme :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • l'activité progestative de l'acétate de cyprotérone peut entraîner des troubles des règles du type saignements intercurrents ou aménorrhée ; • inhibition de l'ovulation ; • tension mammaire ; • augmentation ou diminution de la libido ; <p>* Affections endocriniennes</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>* Affections psychiatriques</p> <ul style="list-style-type: none"> • états d'agitation, humeur dépressive. <p>* Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</p> <ul style="list-style-type: none"> • dyspnée. <p>* Affections vasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs ; • événements thrombo-emboliques. <p>* Affections du système nerveux</p> <ul style="list-style-type: none"> • migraines et céphalées. <p>* Affections hépatobiliaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • ictères, hépatites cytolytiques, hépatites fulminantes, insuffisance hépatique ; • des tumeurs hépatiques bénignes ont pu être observées, voir des tumeurs hépatiques malignes conduisant à des cas isolés d'hémorragie abdominale. <p>* Troubles généraux et anomalies au site d'administration</p> <ul style="list-style-type: none"> • fatigabilité, asthénie ;

	LIBELLE PRECEDENT (en date du 21 juillet 2005)	LIBELLE ACTUEL (en date du 24 octobre 2011)
		<ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Des cas de méningiomes (multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg par jour et plus.</p>
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	Liste I
Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	SCHERING S.A. ZI de Roubaix Est Rue de Toufflers – BP 69 59452 LYS-LEZ-LANNOY CEDEX	BAYER SANTE 220 avenue de la Recherche 59120 LOOS

Au cours des 5 dernières années des modifications des rubriques « Contre-indications », « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » du RCP d'Androcur100mg, comprimé sécable, sont intervenues.

Ces modifications sont présentées dans le tableau ci-dessous. Les ajouts sont présentés en **gras** et les suppressions sont barrées.

	LIBELLE PRECEDENT (en date du 21 juillet 2005)	LIBELLE ACTUEL (en date du 24 octobre 2011)
Indications thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> Traitement palliatif du cancer de la prostate. Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique 	<ul style="list-style-type: none"> Traitement palliatif du cancer de la prostate. Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique
Posologies et durées de traitement	<p><u>Dans le cancer de la prostate</u> : 200 à 300 mg, soit 2 à 3 comprimés par jour sans interruption.</p> <p><u>Dans la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies</u> : Il est nécessaire d'associer ce traitement à une prise en charge psychothérapeutique. Le traitement sera instauré à la dose de 100 mg/jour. La dose peut être augmentée à 200 mg/jour et jusqu'à 300 mg/jour sur une courte période. La recherche de la dose minimale efficace (qui peut être de 50 mg/jour) sera effectuée dès que possible. Lors de l'arrêt du traitement, une réduction progressive de la dose sur plusieurs semaines est recommandée.</p>	<p><u>Dans le cancer de la prostate</u> : 200 à 300 mg, soit 2 à 3 comprimés par jour sans interruption.</p> <p><u>Dans la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies</u> : Il est nécessaire d'associer ce traitement à une prise en charge psychothérapeutique. Le traitement sera instauré à la dose de 100 mg/jour. La dose peut être augmentée à 200 mg/jour et jusqu'à 300 mg/jour sur une courte période. La recherche de la dose minimale efficace (qui peut être de 50 mg/jour) sera effectuée dès que possible. Lors de l'arrêt du traitement, une réduction progressive de la dose sur plusieurs semaines est recommandée.</p>
Contre-Indications	<ul style="list-style-type: none"> 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 de type 1 ou de type 2 Existence ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques. Dépression chronique sévère Anémie à hématies falciformes Dans l'indication réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies, chez l'adolescent en cours de croissance ; <p>Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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 de type 1 ou de type 2 Existence ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques Dépression chronique sévère Anémie à hématies falciformes Dans l'indication réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies, chez l'adolescent en cours de croissance Existence ou antécédents de méningiomes <p>Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients</p>
Mises en garde et précautions particulières d'emploi		<p>Pendant le traitement, la fonction hépatique, la fonction corticosurrénale et la numération globulaire doivent être contrôlées régulièrement. ANDROCUR peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. Cette toxicité apparaît habituellement plusieurs mois après le début du traitement. Plus rarement, une pathologie tumorale hépatique bénigne et</p>

LIBELLE PRECEDENT (en date du 21 juillet 2005)	LIBELLE ACTUEL (en date du 24 octobre 2011)
<p>Surveillance biologique avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les malades atteints :</p> <ul style="list-style-type: none"> d'affections hépatiques chroniques (voir rubrique 4.8 Effets Indésirables), de diabète ou de prédiabète. <p>La prudence s'impose en cas de diabète non équilibré.</p> <p>Dosage des transaminases avant l'instauration du traitement et pendant le traitement en présence d'une symptomatologie évoquant une possible atteinte hépatique (voir rubrique 4.8 Effets Indésirables).</p> <p>Interrompre le traitement en cas de survenue de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ictère ou d'élévation des transaminases, troubles oculaires (perte de vision, diplopie, lésions vasculaires de la rétine), accidents thromboemboliques veineux ou artériels, céphalées importantes. <p>Chez l'homme adulte en période de maturité sexuelle, il est conseillé d'effectuer un spermogramme avant le démarrage du traitement.</p> <p><u>Dans l'indication réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Une décision pluridisciplinaire de mise sous traitement est nécessaire associant par exemple psychiatre, psychothérapeute et endocrinologue. L'efficacité d'ANDROCUR peut être diminuée par la désinhibition liée à la prise de boissons alcoolisées. Chez l'adolescent, une vérification de l'âge osseux est nécessaire avant une éventuelle instauration du traitement, ANDROCUR étant contre-indiqué chez 	<p>exceptionnellement maligne a été observée</p> <p>Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement et au cours du traitement si survient une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité.</p> <p>Une surveillance biologique est nécessaire avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les malades atteints :</p> <ul style="list-style-type: none"> d'affections hépatiques chroniques (voir rubrique 4.8), de diabète ou de prédiabète. <p>La survenue d'événements thromboemboliques a été rapportée chez des patients sous ANDROCUR. Les patients ayant des antécédents d'événements thrombotiques/tromboemboliques 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 tromboembolique augmenté (voir rubrique 4.3).</p> <p>Dans tous les cas, il est impératif d'interrompre le traitement en cas de survenue de :</p> <ul style="list-style-type: none"> ictère ou d'élévation des transaminases ; troubles oculaires (perte de vision, diplopie, lésions vasculaires de la rétine) ; accidents thrombo-emboliques veineux ou artériels ; céphalées importantes. <p>Chez l'homme adulte en période de maturité sexuelle, il est conseillé d'effectuer un spermogramme avant le démarrage du traitement.</p> <p>Des cas de méningiomes (multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg par jour et plus. Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par ANDROCUR, le traitement devra être arrêté (voir rubrique 4.3).</p> <p><u>Dans l'indication réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Une décision pluridisciplinaire de mise sous traitement est nécessaire associant par exemple psychiatre, psychothérapeute et endocrinologue. L'efficacité d'ANDROCUR peut être diminuée par la désinhibition liée à la prise de boissons alcoolisées. Chez l'adolescent, une vérification de l'âge osseux est nécessaire avant une éventuelle instauration du traitement, ANDROCUR étant contre-indiqué chez

	LIBELLE PRECEDENT (en date du 21 juillet 2005)	LIBELLE ACTUEL (en date du 24 octobre 2011)
	<p>l'adolescent en cours de croissance (voir rubrique 4.3).</p> <p>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.</p>	<p>l'adolescent en cours de croissance (voir rubrique 4.3).</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • inhibition de la spermatogenèse habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire) ; • gynécomastie ; • variation du poids • impuissance ; • dyspnée, • aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs, • migraines et céphalées. <p>• 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 de type : ictères, insuffisance hépatique, ainsi que de rares cas d'hépatites cytolytiques dont certaines d'évolution fatale. La plupart des cas concerne des</p>	<p>Les effets indésirables les plus sévères associés à la prise d'ANDROCUR sont repris dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».</p> <p>* Affection des organes de reproduction et du sein</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibition de la spermatogenèse habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire) ; - gynécomastie; - impuissance ; - baisse de la libido. <p>* Affections endocriniennes</p> <ul style="list-style-type: none"> - variation de poids ; - comme décrit avec d'autres antiandrogènes, l'utilisation chez l'homme de ANDROCUR 100 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 100 mg à la posologie moyenne de 100 mg par jour. Cet effet n'a pas été observé lors d'un traitement de courte durée. <p>* Affections psychiatriques</p> <ul style="list-style-type: none"> - états d'agitation, humeur dépressive. <p>* Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</p> <ul style="list-style-type: none"> - dyspnée. <p>* Affections vasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs ; - événements thromboemboliques. <p>* Affections du système nerveux</p> <ul style="list-style-type: none"> - migraines et céphalées. <p>* Affections hépatobiliaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - ictères, hépatites cytolytiques, hépatites fulminantes, insuffisance hépatique ; - des tumeurs hépatiques bénignes ont pu être observées, voir des

	LIBELLE PRECEDENT (en date du 21 juillet 2005)	LIBELLE ACTUEL (en date du 24 octobre 2011)
	<p>hommes traités pour un cancer de la prostate. Cette toxicité est dose-dépendante et apparaît plusieurs mois après le début du traitement.</p> <p>Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement et régulièrement au cours du traitement, en présence d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (voir rubrique 4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi).</p> <p>En cas d'hépatotoxicité confirmée, le traitement doit être interrompu, sauf si les anomalies hépatiques sont dues à une autre cause, par exemple l'existence de métastases. Dans ce dernier cas, le traitement ne sera poursuivi, qu'après évaluation stricte du rapport bénéfice-risque.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Très rarement des accidents thromboemboliques ont été rapportés, la responsabilité d ANDROCUR 50 mg n'a cependant pas été clairement établie. • Fatigabilité, asthénie et occasionnellement états d'agitation, humeur dépressive peuvent survenir. <p>Comme décrit avec d'autres antiandrogènes, l'utilisation chez l'homme de ANDROCUR 100 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 100 mg à la posologie moyenne de 100 mg par jour. Cet effet n'a pas été observé lors d'un traitement de courte durée.</p>	<p>tumeurs hépatiques malignes conduisant à des cas isolés d'hémorragie abdominale.</p> <p>* Troubles généraux et anomalies au site d'administration</p> <ul style="list-style-type: none"> - fatigabilité, asthénie ; - bouffées de chaleur et sudation. <p>* Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p> <ul style="list-style-type: none"> - éruption (rash). <p>* Affections du système immunitaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - réaction d'hypersensibilité. <p>Des cas de méningiomes (multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg par jour et plus.</p>
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I	Liste I
Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	SCHERING S.A. ZI de Roubaix Est Rue de Toufflers — BP 69 59452 LYS-LEZ-LANNOY CEDEX	BAYER SANTE 220 avenue de la Recherche 59120 LOOS