

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juin 2016

*acétate de cyprotérone***ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable**

B/ 20 (CIP : 34009 323 510 0 8)

ANDROCUR 100 mg, comprimé sécable

B/ 60 (CIP : 34009 340 417 5 4)

Laboratoire BAYER HEALTHCARE SAS

Code ATC	G03HA01 (cyprotérone)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	ANDROCUR 50 mg : <ul style="list-style-type: none">• « 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 anti-androgénique du cancer de la prostate. » ANDROCUR 100 mg : <ul style="list-style-type: none">• « Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.• Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) ANDROCUR 50 mg : 8 avril 1980 ANDROCUR 100 mg : 26 février 1996 Rectificatifs le 25/01/2011, 24/10/2011, le 23/08/2012, le 20/11/2012 et le 11/12/2015 (cf. 04.2 et annexe)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2015 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G03 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03H Anti-androgènes G03HA Anti-androgènes non associés G03HA01 cyprotérone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 19 décembre 2012, la Commission a considéré que le SMR de ANDROCUR était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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 anti-androgénique 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/06/2011 au 31/05/2012 et PBRER du 01/06/2012 au 31/05/2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP (cf annexe) ont été réalisées, notamment :

- Posologie et mode d'administration :
Le RCP d'ANDROCUR 50 mg ne contient plus qu'un seul schéma d'administration chez la femme.
- Contre-indications :
Ajout de l'existence ou d'antécédent de méningiome
- Effets indésirables :
une toxicité hépatique, des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales, considérés comme les effets indésirables les plus sévères et des événements thrombo-emboliques ont été ajoutés, ainsi qu'une modification des caractères sexuels secondaires réversible à l'arrêt du traitement et une perte osseuse chez l'homme, des ictères, hépatites cytolytiques, hépatites fulminantes, insuffisance hépatique, des cas de méningiomes (multiples) en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) à des doses de 25 mg par jour et plus.
- Mises en garde et précautions d'emploi :
ANDROCUR peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. Cette toxicité apparaît habituellement plusieurs mois après le début du traitement. Des cas d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités à des doses de 100 mg et plus. Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement. L'apparition d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (par exemple : nausées ou vomissements, ictère, démangeaisons intenses, urines foncées, douleurs abdominales) doit aussi conduire à effectuer un bilan biologique hépatique. Des cas d'anémie ont été rapportés avec ANDROCUR chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Une surveillance régulière de la numération érythrocytaire est nécessaire au cours du traitement. Pendant les traitements à fortes doses (≥ 100 mg par jour), il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction corticosurrénale, les données précliniques suggérant une possible suppression due à l'effet « corticoid-like » d'ANDROCUR.
- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :
association déconseillée : millepertuis
associations nécessitant des précautions d'emploi : anticonvulsivants, inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone), oxcarbazépine.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile hiver 2015) :

- ANDROCUR 100 mg a fait l'objet de 22 533 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

- ANDROCUR 50 mg a fait l'objet de 100 756 prescriptions. Cette spécialité a été principalement prescrite dans l'hirsutisme (24%), la prise en charge d'une contraception (15%), autres formes d'acné (8%), examen gynécologique de routine (7%).

Il est rappelé que la contraception et l'acné sont des utilisations hors AMM d'ANDROCUR.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hirsutisme féminin^{1,2}, le cancer de la prostate^{3,4,5,6,7}, les paraphilies^{8,9} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19 décembre 2012, la place d'ANDROCUR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19 décembre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

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

- ▮ 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.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques : autres spécialités à base d'acétate de cyprotérone.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention de l'hirsutisme majeur d'origine non tumorale.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ANDROCUR 50 mg reste important dans l'indication « Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale ».

¹ 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

² van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4.

³ Salomon L *et al.* Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. *Progrès en urologie*. 2010 ; 4 : S217-S252

⁴ Salomon L *et al.* Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Progrès en urologie*. 2013 ; 2 : S69-S102

⁵ Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 6: vi106–vi114

⁶ NICE - 2014 - Prostate cancer: diagnosis and management - Clinical guideline.

⁷ NCCN clinical practice guideline in oncology – prostate cancer – V2 - 2016

⁸ Khan O, Ferriter M, Huband N, Powney MJ, Dennis JA, Duggan C. Pharmacological interventions for those who have sexually offended or are at risk of offending. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 2.

⁹ Prise en charge des auteurs d'agressions sexuelle à l'encontre de mineurs de moins de 15 ans – Recommandation de bonne pratique- HAS – 2009.

5.1.2 Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate

- ▶ 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.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques : autres anti-androgènes, agonistes et antagonistes de la GnRH.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de recours.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ANDROCUR 50 mg et ANDROCUR 100 mg reste important dans l'indication « Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate ».

5.1.3 Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique

- ▶ Les pulsions sexuelles dans les paraphilies peuvent avoir de graves 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 dans cette indication, compte-tenu des données disponibles.
- ▶ 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).
- ▶ Cette spécialité, en association à une psychothérapie, est un médicament de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que, en l'état actuel des connaissances, le service médical rendu par ANDROCUR 100 mg reste important dans l'indication « Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique ».

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé :

- ANDROCUR 50 mg : **65%**
- ANDROCUR 100 mg : **65%**

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁰ Données sur les causes de décès – année 2013 - CépiDC - INSERM

ANNEXE

Sections spécifiques au RCP ANDROCUR 100 mg

Sections	RCP du 27/05/2010 du précédent dossier de réinscription	RCP version en vigueur du 03/07/2014 (ajout et suppression)
4.1 Indication	<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 anti-androgénique du cancer de la prostate. • Réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.
4.2 Posologie et mode d'administration	<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>Voie orale</u> <u>Dans le cancer de la prostate</u> : 200 à 300 mg, soit 2 à 3 comprimés par jour sans interruption. La posologie maximale est de 300 mg par jour. <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>Informations concernant les populations spéciales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfants et adolescents Chez l'adolescent, une vérification de l'âge osseux est nécessaire avant une éventuelle instauration du traitement, ANDROCUR étant contre-indiqué chez l'adolescent en cours de croissance (voir rubrique 4.3 Contre-indications) • Sujet âgés Aucune donnée ne suggère la nécessité d'ajuster la posologie chez les patients âgés. • Insuffisants hépatiques L'utilisation d'ANDROCUR est contre-indiquée chez les patients ayant une affection hépatique sévère (voir rubrique 4.3). • Insuffisants rénaux Aucune donnée ne suggère la nécessité d'ajuster la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale.
4.3 Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Affections hépatiques graves, tumeurs hépatiques (sauf métastases d'un cancer de la prostate), syndrome de Dubin- 	<ul style="list-style-type: none"> • Affections hépatiques graves sévères, tumeurs hépatiques (sauf métastases d'un cancer de la prostate), syndrome de

	<p>Johnson, syndrome de Rotor</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>	<p>Dubin-Johnson, syndrome de Rotor</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<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), • de diabète ou de prédiabète. <p>La prudence s'impose en cas de diabète non équilibré.</p>	<p>ANDROCUR peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. Cette toxicité apparaît habituellement plusieurs mois après le début du traitement. Des cas d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités à des doses de 100 mg et plus.</p> <p>De très rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital ont été observés après utilisation d'ANDROCUR. En cas de plaintes sévères au niveau abdominal, d'hypertrophie du foie ou en cas de signe d'hémorragie intra-abdominale, une tumeur hépatique doit être évoquée.</p> <p>Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement. L'apparition d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (par exemple : nausées ou vomissements, ictère, démangeaisons intenses, urines foncées, douleurs abdominales) doit aussi conduire à effectuer un bilan biologique hépatique.</p> <p>Une surveillance biologique est nécessaire avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les malades patients atteints :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'affections hépatiques chroniques (voir rubrique 4.8), • de diabète ou de prédiabète d'intolérance au glucose. <p>La prudence s'impose en cas de diabète non équilibré.</p> <p>La survenue d'événements thromboemboliques a été rapportée chez des patients sous ANDROCUR, sans que la responsabilité d'ANDROCUR soit établie. 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</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).</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 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><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 de traitement, ANDROCUR étant contre-indiqué chez l'adolescent en cours de croissance (voir rubrique 4.3). <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au</p>	<p>risque tromboembolique augmenté (voir rubrique 4.3).</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).</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 d'anémie ont été rapportés avec ANDROCUR chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Une surveillance régulière de la numération érythrocytaire est nécessaire au cours du traitement.</p> <p>Pendant les traitements à fortes doses (≥ 100 mg par jour), il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction corticosurrénale, les données précliniques suggérant une possible suppression due à l'effet « corticoïd-like » d'ANDROCUR.</p> <p>Des cas de méningiomes (simples et 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><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 de traitement, ANDROCUR étant contre-indiqué chez l'adolescent en cours de croissance (voir rubrique 4.3). <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	galactose, un déficit en lactase Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).	galactose, un déficit en lactase Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	<p>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</p> <p>Antidiabétiques (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants) : Effet diabétogène des progestatifs macrodosés. Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement et après son arrêt.</p>	<p>Association déconseillée</p> <p>Millepertuis Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.</p> <p>Associations faisant l'objet nécessitant des précautions d'emploi</p> <p>Antidiabétiques (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiants) : Effet diabétogène des progestatifs macrodosés. Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement et après son arrêt.</p> <p>Anticonvulsivants, inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.</p> <p>Oxcarbazépine Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'oxcarbazépine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant le traitement par oxcarbazépine et après son arrêt.</p>
4.8 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 habituellement réversible à l'arrêt du traitement. - variation du poids - impuissance. 	<p>Les effets indésirables les plus sévères associés à la prise d'ANDROCUR sont une toxicité hépatique, des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales et des événements thrombo-emboliques (voir rubrique 4.4 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 habituellement réversible à l'arrêt du traitement. - variation du poids - impuissance.

	<p>- dyspnée.</p> <p>- aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs.</p> <p>- migraines et céphalées.</p> <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 de ces cas concerne des hommes traités pour un cancer de la prostate. Cette toxicité est dose-dépendante et apparait 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).</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>	<p>- baisse de la libido.</p> <p>- modification des caractères sexuels secondaires réversible à l'arrêt du traitement (diminution de la pilosité, atrophie testiculaire, diminution de la musculature)</p> <p>Affections endocriniennes</p> <p>- variation de poids.</p> <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>Affections psychiatriques</p> <p>- états d'agitation, humeur dépressive.</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</p> <p>- dyspnée.</p> <p>Affections vasculaires</p> <p>- aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs.</p> <p>- évènements thromboemboliques.</p> <p>Affections du système nerveux</p> <p>- migraines et céphalées.</p> <p>Affections hépatobiliaires</p> <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 de ces cas concerne des hommes traités pour un cancer de la prostate. Cette toxicité est dose-dépendante et apparait 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).</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>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>- Très rarement des accidents thrombo-emboliques ont été rapportés, la responsabilité d'ANDROCUR 100 mg n'a cependant pas été clairement établie.</p> <p>- Fatigabilité, asthénie et occasionnellement états d'agitation, humeur dépressive peuvent survenir</p> <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>- ictères, hépatites cytolytiques, hépatites fulminantes, insuffisance hépatique ;</p> <p>- des tumeurs hépatiques bénignes ont pu être observées, voir des tumeurs hépatiques malignes conduisant à des cas isolés d'hémorragie abdominale.</p> <p>- Très rarement des accidents thrombo-emboliques ont été rapportés, la responsabilité d'ANDROCUR 100 mg n'a cependant pas été clairement établie.</p> <p>- Fatigabilité, asthénie et occasionnellement états d'agitation, humeur dépressive peuvent survenir</p> <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>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</p> <p>- fatigabilité, asthénie.</p> <p>- bouffées de chaleur et sudation.</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p> <p>- éruption (rash).</p> <p>Affections du système immunitaire</p> <p>- réaction d'hypersensibilité.</p> <p>Troubles du système sanguin et lymphatique</p> <p>- anémie.</p> <p>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</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 (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr.</p>
5.3 Données de	Les études de toxicité aiguë et les études en administration	Les études de toxicité aiguë et les études en administration

<p>sécurité préclinique</p>	<p>réitérée 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.</p> <p>Les tests classiques de mutagenèse 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 d'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.</p> <p>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 prénéoplasiques, avec altération des enzymes cellulaires.</p> <p>La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Les données cliniques disponibles à ce jour ne laissent pas supposer une augmentation de l'incidence des tumeurs</p>	<p>réitérée 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.</p> <p>Les études de toxicité par administration répétée avec l'acétate de cyprotérone ont montré des effets atrophiques sur les glandes surrénales chez le rat et le chien similaires à ceux induits par les corticoïdes. Ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition pertinents en clinique.</p> <p>La fertilité des rats mâles exposés à l'acétate de cyprotérone est inhibée de manière réversible. Les études réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène au cours de l'organogenèse, avant le développement des organes génitaux externes.</p> <p>L'administration de fortes doses d'acétate de cyprotérone durant la phase de différenciation hormonosensible des organes génitaux a cependant conduit à des signes de féminisation chez les fœtus mâles.</p> <p>Les tests classiques de mutagenèse in vivo et in vitro n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène ni ou génotoxique. Cependant, des d'autres 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 induit la formation d'adduits à l'ADN (accompagnée d'une augmentation de la réparation d'ADN), sur des cellules hépatiques de rat et de singe (ex vivo et in vivo), ainsi que sur des hépatocytes humains. Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à des doses un niveau d'exposition qui pourraient être retrouvées avec les schémas thérapeutiques recommandés pour l'acétate de cyprotérone comparable à l'exposition thérapeutique humaine.</p> <p>Administré in vivo chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque, comme d'autres progestatifs, une augmentation de la fréquence de survenue des lésions hépatiques en foyers, peut-être potentiellement prénéoplasiques, avec altération des enzymes cellulaires et une augmentation de la fréquence des mutations chez le rat transgénique portant un gène bactérien, cible des mutations.</p> <p>La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Les données cliniques disponibles à ce jour ne laissent pas supposer une augmentation de l'incidence des</p>
-----------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	hépatiques chez l'homme.	tumeurs hépatiques chez l'homme. Cependant, il est connu par ailleurs que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.
--	--------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Sections spécifiques au RCP ANDROCUR 50 mg

Sections	RCP du 15/03/2010 du précédent dossier de réinscription	RCP version en vigueur du 02/07/2014 (ajout et suppression)
4.1 Indications thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> 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. 	<ul style="list-style-type: none"> 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 anti-androgénique du cancer de la prostate.
4.2 Posologie et mode d'administration	<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> <ul style="list-style-type: none"> Prendre 2 comprimés d'ANDROCUR 50 mg du 1er au 10ème jour, en association avec 50 µg d'éthinylestradiol du 1er au 21ème jour, arrêter pendant 7 jours et reprendre ensuite la même séquence. Ce schéma thérapeutique est considéré comme le schéma de référence. <p>Ce traitement est contraceptif dès le premier cycle de traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> 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><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> <p>Prendre 2 comprimés d'ANDROCUR 50 mg du 1er au 10ème jour, en association avec 50 µg d'éthinylestradiol du 1er au 21ème jour, arrêter pendant 7 jours et reprendre ensuite la même séquence. Ce schéma thérapeutique est considéré comme le schéma de référence.</p> <p>Ce traitement est contraceptif dès le premier cycle de traitement.</p> <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>1er schéma thérapeutique :</p> <p>— du 1er au 10ème jour du cycle : prendre 2 comprimés d'ANDROCUR 50 mg associés à 50 µg d'éthinylestradiol par jour.</p> <p>— du 11ème au 21ème jour du cycle : prendre 50 µg d'éthinylestradiol par jour.</p> <p>— du 22ème au 28ème jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 7 jours.</p> <p>Puis reprendre le traitement selon la même séquence.</p> <p>Ce schéma thérapeutique est considéré comme le schéma de référence.</p> <p>Ce traitement est contraceptif dès le premier cycle de traitement.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 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 d'hémorragie de privation, exclure l'éventualité d'une grossesse avant la reprise du traitement. • Un deuxième schéma thérapeutique associe 1 comprimé par jour 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 : 1^{er} cycle : 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 	<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>Dose d'instauration du traitement :</p> <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 de l'estradiol ou du valérate d'estradiol (par voie orale ou percutanée) et associer une contraception locale supplémentaire pendant les deux premiers cycles. • Du 21^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement. <p>Dose d'entretien : 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg ou réduction de la dose à ½ comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg en fonction des signes cliniques, toujours en association à l'estradiol ou au valérate d'estradiol pendant les 20 jours de prise d'ANDROCUR 50 mg.</p> <p>En cas d'absence de saignement utérin pendant les 8 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 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 d'hémorragie de saignement de privation, exclure l'éventualité confirmer l'absence d'une grossesse avant la reprise du traitement.</p> <p>• Un deuxième schéma thérapeutique associe 1 comprimé par jour 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 : 1^{er} cycle : 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</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>l'association fixe. Arrêt de traitement pendant 7 jours. Cycles suivants : reprendre la même séquence pendant 21 jours Ce schéma assure une contraception dès le 1er cycle.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas de contre-indication à un estrogène de synthèse, ANDROCUR 50 mg (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 3ème cycle. 	<p>l'association fixe. Arrêt de traitement pendant 7 jours. Cycles suivants : reprendre la même séquence pendant 21 jours Ce schéma assure une contraception dès le 1er cycle.</p> <p>■ 2ème 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 : — du 1er au 20ème jour du cycle : prendre 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg et 1 comprimé de l'association fixe par jour. — 21ème jour du cycle : prendre le dernier comprimé de l'association fixe. — du 22ème au 28ème jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 7 jours. Puis reprendre le traitement selon la même séquence. Ce schéma est contraceptif dès le 1er cycle de traitement.</p> <p>■ En cas de contre-indication à un estrogène de synthèse, ANDROCUR 50 mg (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 3ème cycle.</p> <p>■ En cas de contre-indication à un estrogène de synthèse le schéma thérapeutique suivant peut être prescrit : — du 1er au 20ème 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 21ème au 28ème jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 8 jours. 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 3ème 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. 	<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.
4.3 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 ANDORCUR 50 mg, 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) ; <ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients 	<ul style="list-style-type: none"> Affections hépatiques graves graves sévères, 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 ANDORCUR 50 mg, 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) ; Antécédents d'ictère ou de prurit persistant durant une grossesse. Antécédents d'herpès gestationis Existence ou antécédents de méningiomes Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi		<p>ANDROCUR peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. Cette toxicité apparaît habituellement plusieurs mois après le début du traitement. Des cas d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités à des doses de 100 mg et plus.</p> <p>De très rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital ont été observés après utilisation d'ANDROCUR. En cas de plaintes sévères au niveau abdominal, d'hypertrophie du foie ou en cas de signe d'hémorragie intra-abdominale, une tumeur hépatique doit être évoquée.</p> <p>Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement. L'apparition d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (par exemple : nausées ou vomissements, ictère, démangeaisons intenses, urines foncées, douleurs abdominales) doit aussi conduire à effectuer un bilan biologique hépatique.</p>

	<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 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>Une surveillance biologique est nécessaire avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les patients atteints :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'affections hépatiques chroniques (voir rubrique 4.8 Effets indésirables), • de diabète ou d'intolérance au glucose. <p>La prudence s'impose en cas de diabète non équilibré.</p> <p>La survenue d'évènements thrombo-emboliques a été rapportée chez des patients sous ANDROCUR, sans que la responsabilité d'ANDROCUR soit établie. Les patients ayant des antécédents d'évènements thrombotiques/thromboemboliques 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 thromboembolique augmenté (voir rubrique 4.3).</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>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 d'anémie ont été rapportés avec ANDROCUR chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Une surveillance régulière de la numération érythrocytaire est nécessaire au cours du traitement chez l'homme.</p> <p>Pendant les traitements à fortes doses (≥ 100 mg par jour), il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction corticosurrénale, les données précliniques suggérant une possible suppression due à l'effet « corticoïd-like » d'ANDROCUR.</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>En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ou de déficit en lactase.</p>	<p>Des cas de méningiomes (simples et 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>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>L'utilisation d'ANDROCUR est déconseillée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive (voir rubrique 4.6).</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 ou du galactose ou de déficit en lactase.</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>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p><u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u></p> <p>Antidiabétiques (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiant) : Effet diabétogène des progestatifs macrodosés. Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement et après son arrêt.</p>	<p><u>Association déconseillée</u></p> <p>+ Millepertuis Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.</p> <p><u>Associations nécessitant faisant l'objet des précautions d'emploi</u></p> <p>+ Antidiabétiques (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiant) : Effet diabétogène des progestatifs macrodosés. Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement et après son arrêt.</p> <p>+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.</p> <p>+ Oxcarbazépine</p>

		<p>Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'oxcarbazépine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant le traitement par oxcarbazépine et après son arrêt.</p>
4.6 Grossesse et allaitement	<p>Grossesse</p> <p>Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence chez le fœtus mâle, un effet féminisant dose dépendant de l'acétate de cyprotérone. En clinique, chez le fœtus de sexe masculin, on ne peut exclure ce risque en cas d'administration d'ANDROCUR 50 mg après le début de la différenciation sexuelle (8 semaines d'aménorrhée jusqu'à environ 17 semaines d'aménorrhée). Toutefois, aucun effet de ce type n'a été rapporté à ce jour sur un nombre limité de grossesses exposées. Par ailleurs, aucune anomalie particulière des organes génitaux externes n'est décrite à ce jour chez la petite fille exposée in utero.</p> <p>Il n'y a pas d'argument pour conseiller une interruption de grossesse en cas d'exposition accidentelle. Une surveillance prénatale des organes génitaux des fœtus de sexe masculin est recommandée.</p> <p>Allaitement</p> <p>Il existe peu de données concernant le passage dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'administrer ce médicament chez la femme qui allaite.</p>	<p>Grossesse</p> <p>ANDROCUR n'a pas d'indication pendant la grossesse. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence chez le fœtus mâle, un effet féminisant dose dépendant de l'acétate de cyprotérone. En clinique, chez le fœtus de sexe masculin, on ne peut exclure ce risque en cas d'administration d'ANDROCUR 50 mg après le début de la différenciation sexuelle (8 semaines d'aménorrhée jusqu'à environ 17 semaines d'aménorrhée). Toutefois, aucun effet de ce type n'a été rapporté à ce jour sur un nombre limité de grossesses exposées. Par ailleurs, aucune anomalie particulière des organes génitaux externes n'est décrite à ce jour chez la petite fille exposée in utero. En conséquence l'utilisation d'ANDROCUR est déconseillée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive.</p> <p>Il n'y a pas d'argument pour conseiller une interruption de grossesse en cas d'exposition accidentelle. Une surveillance prénatale des organes génitaux des fœtus de sexe masculin est recommandée.</p> <p>Allaitement</p> <p>Il existe peu de données concernant le passage dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'administrer ce médicament chez la femme qui allaite.</p>
4.8 Effets indésirables	<p>Chez l'homme</p> <ul style="list-style-type: none"> - inhibition de la spermatogenèse habituellement réversible à 	<p>Les effets indésirables les plus sévères associés à la prise d'ANDROCUR sont une toxicité hépatique, des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales et des événements thrombo-emboliques (voir rubrique 4.4). En cas d'association d'ANDROCUR avec un estrogène, se référer aussi à la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'estrogène utilisé.</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

	<p>l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire).</p> <ul style="list-style-type: none"> - gynécomastie - variation du poids - impuissance. <p>- 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> <p>Chez la femme :</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>Dans les 2 sexes</p> <ul style="list-style-type: none"> - dyspnée ; - aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs. 	<p>l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire).</p> <ul style="list-style-type: none"> • gynécomastie habituellement réversible à l'arrêt du traitement. • variation du poids • impuissance. • baisse de la libido. <p>• 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> <p>Chez la femme :</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 (spottings) ou aménorrhée ; elle rend nécessaire le schéma posologique conseillé ; • prise de poids • inhibition de l'ovulation. • tension mammaire. • augmentation ou diminution de la libido. <p>Troubles du système sanguin et lymphatique</p> <p>Chez l'homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • anémie. <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>Dans les 2 sexes</p> <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.
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>- migraines et céphalées.</p> <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 de ces cas concerne des hommes traités pour un cancer de la prostate. Cette toxicité est dose-dépendante et apparait 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> <p>- Très rarement des accidents thrombo-emboliques ont été rapportés, la responsabilité d'ANDROCUR 100 mg n'a cependant pas été clairement établie.</p> <p>- Fatigabilité, asthénie et occasionnellement états d'agitation, humeur dépressive peuvent survenir</p> <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>	<ul style="list-style-type: none"> • évènements thromboemboliques. <p>Affections du système nerveux</p> <ul style="list-style-type: none"> • migraines et céphalées. <p>Affections hépatobiliaires</p> <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 de ces cas concerne des hommes traités pour un cancer de la prostate. Cette toxicité est dose-dépendante et apparait 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"> • ictères, hépatites cytolytiques, hépatites fulminantes, insuffisance hépatique. • des tumeurs hépatiques bénignes ont pu être observées, voire des tumeurs hépatiques malignes conduisant à des cas isolés d'hémorragie abdominale. <p>— Très rarement des accidents thrombo-emboliques ont été rapportés, la responsabilité d'ANDROCUR 100 mg n'a cependant pas été clairement établie.</p> <p>— Fatigabilité, asthénie et occasionnellement états d'agitation, humeur dépressive peuvent survenir</p> <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>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</p> <ul style="list-style-type: none"> • fatigabilité, asthénie.
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<ul style="list-style-type: none"> • bouffées de chaleur et sudation (chez l'homme). <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>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</p> <p>Des cas de méningiomes ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg par jour et plus (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr.</p>
4.9 Surdosage	Sans objet	<p>Sans objet</p> <p>Les études de toxicité aiguë n'ont pas mis en évidence de toxicité particulière de l'acétate de cyprotérone.</p>
5.3 Données de sécurité préclinique	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.	<p>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.</p> <p>Les études de toxicité par administration répétée avec l'acétate de cyprotérone ont montré des effets atrophiques sur les glandes surrénales chez le rat et le chien similaires à ceux induits par les corticoïdes. Ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition pertinents en clinique.</p> <p>La fertilité des rats mâles exposés à l'acétate de cyprotérone est inhibée de manière réversible. Les études réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène au cours de l'organogenèse, avant le développement des organes génitaux externes.</p> <p>L'administration de fortes doses d'acétate de cyprotérone durant la phase de différenciation hormonosensible des organes génitaux a cependant conduit à des signes de féminisation chez les fœtus mâles.</p>

	<p>Les tests classiques de mutagenèse 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 d'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 recommandées pour l'acétate de cyprotérone.</p> <p>Administré in vivo chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque, comme d'autres progestatifs, une augmentation de la fréquence de survenue des lésions hépatiques en foyers, peut-être prénéoplasiques, avec altération des enzymes cellulaires.</p> <p>La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Les données cliniques disponibles à ce jour ne laissent pas supposer une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez l'homme.</p>	<p>Les tests classiques de mutagenèse in vivo et in vitro n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène ni ou génotoxique. Cependant, des d'autres 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 induit la formation d'adduits à l'ADN (accompagnée d'une augmentation de la réparation d'ADN), sur des cellules hépatiques de rat et de singe (ex vivo et in vivo), ainsi que sur des hépatocytes humains. Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à des doses un niveau d'exposition, qui pourraient être retrouvées avec les schémas thérapeutiques recommandées pour l'acétate de cyprotérone comparable à l'exposition thérapeutique humaine.</p> <p>Administré in vivo chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque, comme d'autres progestatifs, une augmentation de la fréquence de survenue des lésions hépatiques en foyers, peut-être potentiellement prénéoplasiques, avec altération des enzymes cellulaires et une augmentation de la fréquence des mutations chez le rat transgénique portant un gène bactérien, cible des mutations.</p> <p>La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Les données cliniques disponibles à ce jour ne laissent pas supposer une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez l'homme. Cependant, il est connu par ailleurs que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RCP ANDROCUR 50 mg

Sections	RCP version du 02/07/2014	RCP version en vigueur du 11/12/2015) modifications suppression
4.1 Indications thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> 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 anti-androgénique du cancer de la prostate. 	<ul style="list-style-type: none"> Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques), lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. <ul style="list-style-type: none"> Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.
4.2 Posologie et mode d'administration	<p><u>Chez l'homme :</u> Dans le cancer de la prostate : 200 à 300 mg, soit 4 à 6</p>	<p><u>Chez l'homme :</u> Dans le cancer de la prostate : 200 à 300 mg, soit 4 à 6</p>

comprimés par jour sans interruption.

Chez la femme :

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre ANDROCUR 50 mg, il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse avant le début du traitement.

Chez la femme en période d'activité génitale, ANDROCUR 50 mg doit être associé à un estrogène.

Schémas thérapeutiques :

• 1er schéma thérapeutique :

- du 1er au 10ème jour du cycle : prendre 2 comprimés d'ANDROCUR 50 mg associés à 50 µg d'éthinylestradiol par jour.

- du 11ème au 21ème jour du cycle : prendre 50 µg d'éthinylestradiol par jour.

- du 22ème au 28ème jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 7 jours.

Puis reprendre le traitement selon la même séquence.

Ce schéma thérapeutique est considéré comme le schéma de référence.

Ce traitement est contraceptif dès le premier cycle de traitement.

En cas d'absence de saignement utérin pendant les 7 jours sans traitement, l'absence de grossesse devra être confirmée par un test immunologique.

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.

• 2ème 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 :

- du 1er au 20ème jour du cycle : prendre 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg et 1 comprimé de l'association fixe par jour.

- 21ème jour du cycle : prendre le dernier comprimé de

comprimés par jour sans interruption.

Chez la femme :

Les femmes enceintes ne doivent pas prendre ANDROCUR 50 mg, il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse avant le début du traitement.

Chez la femme en période d'activité génitale, ANDROCUR 50 mg doit être associé à un estrogène.

Dose d'instauration du traitement :

- Du 1^{er} au 20^{ème} jour du cycle : prendre 1 comprimé d'ANDROCUR 50 mg par jour associé à de l'estradiol ou du valérate d'estradiol (par voie orale ou percutanée) et associer une contraception locale supplémentaire pendant les deux premiers cycles.
- Du 21^{ème} au 28^{ème} jour du cycle : ne prendre aucun traitement.

Dose d'entretien : 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg ou réduction de la dose à ½ comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg en fonction des signes cliniques, toujours en association à l'estradiol ou au valérate d'estradiol pendant les 20 jours de prise d'ANDROCUR 50 mg.

En cas d'absence de saignement utérin **pendant les 8 jours** sans traitement, l'absence de grossesse devra être confirmée par un test immunologique.

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.

• 2ème 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 :~~

~~- du 1er au 20ème jour du cycle : prendre 1 comprimé par jour d'ANDROCUR 50 mg et 1 comprimé de l'association fixe par~~

	<p>l'association fixe.</p> <ul style="list-style-type: none"> - du 22ème au 28ème 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 1er 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 1er au 20ème 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 21ème au 28ème 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 3ème 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. 	<p>jour.</p> <p>— 21ème jour du cycle : prendre le dernier comprimé de l'association fixe.</p> <p>— du 22ème au 28ème jour du cycle : ne prendre aucun traitement pendant 7 jours.</p> <p>Puis reprendre le traitement selon la même séquence. Ce schéma est contraceptif dès le 1er 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 1er au 20ème 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 21ème au 28ème 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 3ème 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>
4.3 Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Affections hépatiques graves sévères, 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) • 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 • Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients 	<ul style="list-style-type: none"> • Affections hépatiques sévères, 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) • 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 • Hypersensibilité à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des excipients
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	ANDROCUR peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. Cette toxicité apparaît habituellement plusieurs mois après le début du traitement. Des cas d'évolution	ANDROCUR peut entraîner à fortes doses une toxicité hépatique dose-dépendante. Cette toxicité apparaît habituellement plusieurs mois après le début du traitement. Des cas d'évolution

<p>fatale ont été rapportés chez des patients traités à des doses de 100 mg et plus.</p> <p>De très rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital ont été observés après utilisation d'ANDROCUR. En cas de plaintes sévères au niveau abdominal, d'hypertrophie du foie ou en cas de signe d'hémorragie intra-abdominale, une tumeur hépatique doit être évoquée.</p> <p>Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement. L'apparition d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (par exemple : nausées ou vomissements, ictère, démangeaisons intenses, urines foncées, douleurs abdominales) doit aussi conduire à effectuer un bilan biologique hépatique.</p> <p>Une surveillance biologique est nécessaire avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les patients atteints :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'affections hépatiques chroniques (voir rubrique 4.8), • de diabète ou d'intolérance au glucose. <p>La prudence s'impose en cas de diabète non équilibré.</p> <p>La survenue d'évènements thrombo-emboliques a été rapportée chez des patients sous ANDROCUR, sans que la responsabilité d'ANDROCUR soit établie. Les patients ayant des antécédents d'évènements thrombotiques/thromboemboliques 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 thromboembolique 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>Des cas d'anémie ont été rapportés avec ANDROCUR chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Une surveillance régulière de la numération érythrocytaire est nécessaire au cours du traitement chez l'homme.</p> <p>Pendant les traitements à fortes doses (≥ 100 mg par jour), il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction corticosurrénale,</p>	<p>fatale ont été rapportés chez des patients traités à des doses de 100 mg et plus.</p> <p>De très rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital ont été observés après utilisation d'ANDROCUR. En cas de plaintes sévères au niveau abdominal, d'hypertrophie du foie ou en cas de signe d'hémorragie intra-abdominale, une tumeur hépatique doit être évoquée.</p> <p>Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement. L'apparition d'une symptomatologie évoquant une possible hépatotoxicité (par exemple : nausées ou vomissements, ictère, démangeaisons intenses, urines foncées, douleurs abdominales) doit aussi conduire à effectuer un bilan biologique hépatique.</p> <p>Une surveillance biologique est nécessaire avant traitement et toutes les 4 à 6 semaines chez les patients atteints :</p> <ul style="list-style-type: none"> • d'affections hépatiques chroniques (voir rubrique 4.8), • de diabète ou d'intolérance au glucose. <p>La prudence s'impose en cas de diabète non équilibré.</p> <p>La survenue d'évènements thrombo-emboliques a été rapportée chez des patients sous ANDROCUR, sans que la responsabilité d'ANDROCUR soit établie. Les patients ayant des antécédents d'évènements thrombotiques/thromboemboliques 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 thromboembolique 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>Des cas d'anémie ont été rapportés avec ANDROCUR chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Une surveillance régulière de la numération érythrocytaire est nécessaire au cours du traitement chez l'homme.</p> <p>Pendant les traitements à fortes doses (≥ 100 mg par jour), il est conseillé de contrôler régulièrement la fonction corticosurrénale,</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>les données précliniques suggérant une possible suppression due à l'effet « corticoïd-like » d'ANDROCUR.</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 (simples et 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>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>L'utilisation d'ANDROCUR est déconseillée 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>	<p>les données précliniques suggérant une possible suppression due à l'effet « corticoïd-like » d'ANDROCUR.</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 (simples et 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>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>L'utilisation d'ANDROCUR est déconseillée 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>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p><u>Association déconseillée</u> + Millepertuis Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.</p> <p><u>Associations faisant l'objet des précautions d'emploi</u> + Antidiabétiques (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiant) : Effet diabétogène des progestatifs macrodosés. Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement et après son arrêt.</p> <p>+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.</p>	<p><u>Association déconseillée</u> + Millepertuis Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par le millepertuis.</p> <p><u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Antidiabétiques (insuline, metformine, sulfamides hypoglycémiant) : Effet diabétogène des progestatifs macrodosés. Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement et après son arrêt.</p> <p>+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant l'administration de l'anticonvulsivant inducteur et après son arrêt.</p>

	<p>+ Oxcarbazépine Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'oxcarbazépine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant le traitement par oxcarbazépine et après son arrêt.</p>	<p>+ Oxcarbazépine Diminution de l'efficacité du progestatif, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'oxcarbazépine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du traitement hormonal pendant le traitement par oxcarbazépine et après son arrêt.</p>
4.6 Grossesse et allaitement	<p>Grossesse ANDROCUR n'a pas d'indication pendant la grossesse. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence chez le fœtus mâle, un effet féminisant dose dépendant de l'acétate de cyprotérone. En clinique, chez le fœtus de sexe masculin, on ne peut exclure ce risque en cas d'administration d'ANDROCUR 50 mg après le début de la différenciation sexuelle (8 semaines d'aménorrhée jusqu'à environ 17 semaines d'aménorrhée). Toutefois, aucun effet de ce type n'a été rapporté à ce jour sur un nombre limité de grossesses exposées. Par ailleurs, aucune anomalie particulière des organes génitaux externes n'est décrite à ce jour chez la petite fille exposée in utero. En conséquence l'utilisation d'ANDROCUR est déconseillée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive. Il n'y a pas d'argument pour conseiller une interruption de grossesse en cas d'exposition accidentelle. Une surveillance prénatale des organes génitaux des fœtus de sexe masculin est recommandée.</p> <p>Allaitement Il existe peu de données concernant le passage dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'administrer ce médicament chez la femme qui allaite.</p>	<p>Grossesse ANDROCUR n'a pas d'indication pendant la grossesse. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence chez le fœtus mâle, un effet féminisant dose dépendant de l'acétate de cyprotérone. En clinique, chez le fœtus de sexe masculin, on ne peut exclure ce risque en cas d'administration d'ANDROCUR 50 mg après le début de la différenciation sexuelle (8 semaines d'aménorrhée jusqu'à environ 17 semaines d'aménorrhée). Toutefois, aucun effet de ce type n'a été rapporté à ce jour sur un nombre limité de grossesses exposées. Par ailleurs, aucune anomalie particulière des organes génitaux externes n'est décrite à ce jour chez la petite fille exposée in utero. En conséquence l'utilisation d'ANDROCUR est déconseillée chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive. Il n'y a pas d'argument pour conseiller une interruption de grossesse en cas d'exposition accidentelle. Une surveillance prénatale des organes génitaux des fœtus de sexe masculin est recommandée.</p> <p>Allaitement Il existe peu de données concernant le passage dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'administrer ce médicament chez la femme qui allaite.</p>
4.8 Effets indésirables	<p>Les effets indésirables les plus sévères associés à la prise d'ANDROCUR sont une toxicité hépatique, des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales et des événements thrombo-emboliques (voir rubrique 4.4). En cas d'association d'ANDROCUR avec un estrogène, se référer aussi à la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'estrogène utilisé.</p> <p>Affection des organes de reproduction et du sein</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Chez l'homme : 	<p>Les effets indésirables les plus sévères associés à la prise d'ANDROCUR sont une toxicité hépatique, des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant conduire à des hémorragies intra-abdominales et des événements thrombo-emboliques (voir rubrique 4.4). En cas d'association d'ANDROCUR avec un estrogène, se référer aussi à la rubrique 4.8 du Résumé des Caractéristiques du Produit de l'estrogène utilisé.</p> <p>Affection des organes de reproduction et du sein</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Chez l'homme :

<ul style="list-style-type: none"> • inhibition de la spermatogenèse habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire). • gynécomastie habituellement réversible à l'arrêt du traitement. • impuissance. • baisse de la libido. <ul style="list-style-type: none"> ○ Chez la femme : • l'activité progestative de l'acétate de cyprotérone peut entraîner des troubles des règles du type saignements intercurrents (spottings) ou aménorrhée • inhibition de l'ovulation. • tension mammaire. • augmentation ou diminution de la libido. <p>Troubles du système sanguin et lymphatique</p> <p>Chez l'homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • anémie. <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. • évènements 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, voire 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"> • inhibition de la spermatogenèse habituellement réversible à l'arrêt du traitement (pouvant entraîner une stérilité temporaire). • gynécomastie habituellement réversible à l'arrêt du traitement. • impuissance. • baisse de la libido. <ul style="list-style-type: none"> ○ Chez la femme : • l'activité progestative de l'acétate de cyprotérone peut entraîner des troubles des règles du type saignements intercurrents (spottings) ou aménorrhée • inhibition de l'ovulation. • tension mammaire. • augmentation ou diminution de la libido. <p>Troubles du système sanguin et lymphatique</p> <p>Chez l'homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • anémie. <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. • évènements 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, voire 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. • bouffées de chaleur et sudation (chez l'homme). <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>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</p> <p>Des cas de méningiomes ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg par jour et plus (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • fatigabilité, asthénie. • bouffées de chaleur et sudation (chez l'homme). <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>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)</p> <p>Des cas de méningiomes ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'ANDROCUR à des doses de 25 mg par jour et plus (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr.</p>
4.9 Surdosage	Les études de toxicité aiguë n'ont pas mis en évidence de toxicité particulière de l'acétate de cyprotérone.	Les études de toxicité aiguë n'ont pas mis en évidence de toxicité particulière de l'acétate de cyprotérone
5. Propriétés pharmacodynamiques	<p>ANTIANDROGENES NON ASSOCIES</p> <p>code ATC : G03HA01</p> <p>L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse anti-androgène et anti-gonadotrope.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Chez la femme, l'hyperpilosité pathologique que l'on rencontre dans l'hirsutisme est très réduite, de même que</p>	<p>ANTIANDROGENES NON ASSOCIES</p> <p>code ATC : G03HA01</p> <p>L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse anti-androgène et anti-gonadotrope.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Chez la femme, l'hyperpilosité pathologique que l'on rencontre dans l'hirsutisme est très réduite, de même que</p>

<p>l'hyperfonctionnement des glandes sébacées.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>L'acétate de cyprotérone passe dans la circulation plasmatique, l'effet de premier passage hépatique est peu important.</p> <p>La C_{max} est atteinte au bout de 3 à 4 heures.</p> <p>La demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. L'acétate de cyprotérone 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.</p> <p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Les études de toxicité par administration répétée avec l'acétate de cyprotérone ont montré des effets atrophiques sur les glandes surrénales chez le rat et le chien similaires à ceux induits par les corticoïdes. Ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition pertinents en clinique.</p> <p>La fertilité des rats mâles exposés à l'acétate de cyprotérone est inhibée de manière réversible. Les études réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène au cours de l'organogenèse, avant le développement des organes génitaux externes.</p> <p>L'administration de fortes doses d'acétate de cyprotérone durant la phase de différenciation hormonosensible des organes</p>	<p>l'hyperfonctionnement des glandes sébacées.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>L'acétate de cyprotérone passe dans la circulation plasmatique, l'effet de premier passage hépatique est peu important.</p> <p>La C_{max} est atteinte au bout de 3 à 4 heures.</p> <p>La demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. L'acétate de cyprotérone 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.</p> <p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Les études de toxicité par administration répétée avec l'acétate de cyprotérone ont montré des effets atrophiques sur les glandes surrénales chez le rat et le chien similaires à ceux induits par les corticoïdes. Ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition pertinents en clinique.</p> <p>La fertilité des rats mâles exposés à l'acétate de cyprotérone est inhibée de manière réversible. Les études réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de potentiel tératogène au cours de l'organogenèse, avant le développement des organes génitaux externes.</p> <p>L'administration de fortes doses d'acétate de cyprotérone durant la phase de différenciation hormonosensible des organes</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>génitaux a cependant conduit à des signes de féminisation chez les fœtus mâles.</p> <p>Les tests classiques de mutagenèse <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène ou génotoxique. Cependant, d'autres études ont montré que l'acétate de cyprotérone induit la formation d'adduits à l'ADN, sur des cellules hépatiques de rat et de singe (<i>ex vivo</i> et <i>in vivo</i>), ainsi que sur des hépatocytes humains. Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à un niveau d'exposition comparable à l'exposition thérapeutique humaine.</p> <p>Administré <i>in vivo</i> chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque une augmentation de la fréquence de survenue des lésions hépatiques en foyers, potentiellement prénéoplasiques et une augmentation de la fréquence des mutations chez le rat transgénique portant un gène bactérien, cible des mutations.</p> <p>La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Cependant, il est connu par ailleurs que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.</p>	<p>génitaux a cependant conduit à des signes de féminisation chez les fœtus mâles.</p> <p>Les tests classiques de mutagenèse <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i> n'ont pas mis en évidence de potentiel mutagène ou génotoxique. Cependant, d'autres études ont montré que l'acétate de cyprotérone induit la formation d'adduits à l'ADN, sur des cellules hépatiques de rat et de singe (<i>ex vivo</i> et <i>in vivo</i>), ainsi que sur des hépatocytes humains. Cette formation d'adduits d'ADN a été constatée à un niveau d'exposition comparable à l'exposition thérapeutique humaine.</p> <p>Administré <i>in vivo</i> chez le rat femelle, l'acétate de cyprotérone provoque une augmentation de la fréquence de survenue des lésions hépatiques en foyers, potentiellement prénéoplasiques et une augmentation de la fréquence des mutations chez le rat transgénique portant un gène bactérien, cible des mutations.</p> <p>La signification clinique de ces résultats expérimentaux reste inconnue. Cependant, il est connu par ailleurs que les stéroïdes sexuels peuvent promouvoir la croissance de certains tissus et tumeurs hormono-dépendants.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------