

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **RIVA-CYPROTERONE**[®]

comprimés d'acétate de cyprotérone

50 mg

Antiandrogène

Laboratoire Riva Inc.
660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4
Canada

Date de préparation :
31 octobre 2012

Numéro de contrôle : 159185

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE3
CONTRE-INDICATIONS3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION11
SURDOSAGE11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE12
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES13
ESSAIS CLINIQUES14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE19
TOXICOLOGIE21
RÉFÉRENCES26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR29

RIVA-CYPROTERONE®

comprimés d'acétate de cyprotérone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	comprimé, 50 mg	Lactose. <i>Pour la liste complète, voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

RIVA-CYPROTERONE (acétate de cyprotérone) est indiqué pour :

- le traitement palliatif du cancer évolué de la prostate

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.**
- Hépatopathie et dysfonctionnement hépatique
- Insuffisance rénale
- Maladie de Dubin-Johnson et syndrome de Rotor
- Tumeurs hépatiques actuelles ou passées (seulement celles qui ne sont pas causées par les métastases du cancer de la prostate)
- Maladies cachectiques (sauf le cancer inopérable de la prostate)
- Grave dépression chronique
- Présence de processus thromboemboliques

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

RIVA-CYPROTERONE doit être prescrit et géré par un médecin qualifié ayant l'expérience de l'hormonothérapie du cancer de la prostate. Les effets indésirables suivants sont cliniquement significatifs :

- hépatotoxicité avec insuffisance hépatique aiguë (voir **Foie/voies biliaires/pancréas – Hépatotoxicité**)

Généralités

Consommation d'alcool : L'alcool peut réduire l'effet antiandrogène de RIVA-CYPROTERONE (acétate de cyprotérone) quand il est administré contre l'hypersexualité. On ne connaît pas la pertinence de cette réduction en présence de cancer de la prostate, mais il est prudent de déconseiller aux patients de consommer de l'alcool pendant le traitement par RIVA-CYPROTERONE.

État physique général : Il faut dire aux patients que la fatigue et la lassitude sont courantes au cours des premières semaines de traitement, mais qu'elles sont habituellement beaucoup moins marquées à partir du troisième mois. En cas de lassitude et d'asthénie marquées, le patient doit être particulièrement prudent lorsqu'il prend le volant ou utilise une machine.

Administration concomitante avec un agoniste de la GnRH ou après une orchectomie : Selon une méta-analyse rétrospective, le traitement prolongé par l'acétate de cyprotérone après une orchectomie et le traitement d'association prolongé par l'acétate de cyprotérone et un agoniste de la GnRH chez les patients présentant un cancer évolué de la prostate pourrait réduire la survie de cinq ans par rapport à la castration seule.

Carcinogénèse et mutagenèse

On a montré que chez des rongeurs, l'acétate de cyprotérone pouvait déclencher et/ou favoriser la formation de tumeurs hépatiques. De très rares cas de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes ont été observés chez des patients traités par l'acétate de cyprotérone.

Méningiome : Des méningiomes (simples et multiples) ont été associés au traitement prolongé (durant des années) par une dose d'acétate de cyprotérone de 25 mg/jour ou plus. Selon une étude de cohorte rétrospective menée à partir d'une base de données sur les soins primaires, des méningiomes ont très rarement été signalés après plusieurs mois de traitement du cancer de la prostate par l'acétate de cyprotérone, et le rapport de cause à effet entre ces méningiomes et le traitement n'a pas été établi. En cas de diagnostic de méningiome chez un patient traité par RIVA-CYPROTERONE, il faut cesser le traitement par RIVA-CYPROTERONE. Les patients qui présentent ou ont déjà présenté un méningiome ne doivent pas être traités par RIVA-CYPROTERONE (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Syndrome de sevrage aux antiandrogènes : Chez certains patients atteints de cancer de la prostate métastatique, les antiandrogènes (stéroïdiens ou non stéroïdiens) peuvent favoriser plutôt qu'inhiber la croissance du cancer de la prostate. Une diminution du taux d'antigène prostatique spécifique (APS) et/ou une amélioration clinique après l'abandon du traitement par un antiandrogène ont été signalées. Chez les patients qui prennent un antiandrogène et chez qui le taux d'APS est élevé, on recommande d'abandonner le médicament sur-le-champ et de rechercher une réaction de retrait pendant six à huit semaines avant de prendre une décision relativement à un autre traitement du cancer de la prostate.

Gynécomastie : Des nodules mammaires bénins (hyperplasie) ont été signalés, mais ils disparaissent en général en un à trois mois après l'arrêt du traitement ou la réduction de la dose. Il faut soupeser les avantages de la réduction de la dose et les risques d'un effet thérapeutique insuffisant sur la tumeur.

Système endocrinien et métabolisme

Fonction corticosurrénale : Il y a eu une inhibition de la fonction corticosurrénale chez des patients recevant de l'acétate de cyprotérone et des données précliniques ont aussi révélé que l'acétate de cyprotérone inhibait la glande surrénale (voir **TOXICOLOGIE**).

Le test à la métyrapone a révélé une réduction de la réponse à la corticotrophine endogène; de plus, une diminution des taux sanguins de cortisol et de corticotrophine a été mise en évidence par la méthode de Mattingly.

On recommande donc de vérifier périodiquement la fonction corticosurrénale par un dosage du cortisol sérique.

Diabète : L'acétate de cyprotérone peut entraver le métabolisme glucidique. Les paramètres du métabolisme glucidique (glycémie à jeun et épreuve d'hyperglycémie provoquée) doivent être évalués avec soin chez tous les patients, surtout ceux atteints de diabète, avant le traitement par l'acétate de cyprotérone et régulièrement pendant le traitement.

Une surveillance médicale rigoureuse s'impose chez les patients qui souffrent de diabète, car pendant le traitement par l'acétate de cyprotérone, les doses d'antidiabétiques oraux ou d'insuline peuvent devoir changer.

Effets métaboliques : Une rétention aqueuse, une hypercalcémie et des modifications du bilan lipidique plasmatique peuvent survenir. Par conséquent, RIVA-CYPROTERONE doit être utilisé avec prudence en présence d'une maladie cardiaque.

Bilan azoté : Au début du traitement, le bilan azoté est souvent négatif, mais il se corrige en général au cours des trois premiers mois de traitement continu.

Système hématologique

Hématologie : Une anémie hypochrome a rarement été observée au cours du traitement par l'acétate de cyprotérone. Une évaluation hématologique régulière est recommandée.

Thromboembolie : Des études cliniques ont démontré que la monothérapie par l'acétate de cyprotérone a un effet minime sur les facteurs de la coagulation sanguine. Toutefois, lorsque l'acétate de cyprotérone avait été associé à l'éthinylestradiol, on a constaté une augmentation de la capacité de coagulation.

Des événements thromboemboliques ont été signalés chez des patients traités par l'acétate de cyprotérone, mais un rapport de causalité n'a pas été établi. Chez les patients qui ont déjà présenté des événements thrombotiques/thromboemboliques artériels ou veineux (p. ex. thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et infarctus du myocarde), qui ont des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ou qui présentent des tumeurs malignes évoluées, le risque d'événements thromboemboliques est accru.

Le traitement par RIVA-CYPROTERONE doit être abandonné aux premiers signes de thrombophlébite ou de thromboembolie et une nouvelle évaluation du patient s'impose en cas de manifestations thromboemboliques (thrombophlébite, complications cérébrovasculaires, thrombose rétinienne ou embolie pulmonaire).

En présence d'un cancer inopérable de la prostate, d'antécédents de processus thromboemboliques, d'anémie drépanocytaire ou de diabète grave accompagné d'altérations vasculaires, il faut soupeser minutieusement les risques et les avantages dans chaque cas avant de prescrire RIVA-CYPROTERONE.

Foie/voies biliaires/pancréas

Hépatotoxicité : Une hépatotoxicité directe, se manifestant notamment par un ictère, une hépatite ou une insuffisance hépatique aiguë, a été signalée chez des patients traités par l'acétate de cyprotérone. À des doses quotidiennes de 100 mg et plus, des cas mortels ont aussi été signalés. La plupart des cas mortels concernaient des hommes qui recevaient l'acétate de cyprotérone pour traiter un cancer de la prostate. L'hépatotoxicité est liée à la dose et survient, en général, de quelques semaines à plusieurs mois après le début du traitement par la cyprotérone. Des tests hépatiques doivent être faits avant le traitement, à intervalles réguliers pendant le traitement et en cas de signes ou symptômes évoquant une hépatotoxicité. Si l'hépatotoxicité est confirmée, on doit cesser le traitement par RIVA-CYPROTERONE. Il faut évaluer avec soin les avantages et les risques si un médicament connu pour être hépatotoxique doit être utilisé en même temps que RIVA-CYPROTERONE. RIVA-CYPROTERONE ne doit pas être administré aux patients qui présentent ou ont déjà présenté une hépatopathie (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Dans de très rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes ou malignes pouvant entraîner une hémorragie intra-abdominale menaçant le pronostic vital ont été observées après l'utilisation d'acétate de cyprotérone. En cas d'intenses douleurs abdominales hautes, d'hépatomégalie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale, il faut envisager la possibilité d'une tumeur hépatique.

Psychiatrie

Dépression : Le traitement par l'acétate de cyprotérone a parfois été associé à une augmentation de l'incidence des états dépressifs, surtout au cours des six à huit premières semaines de traitement. Des changements semblables de l'humeur ont aussi été observés après une castration chirurgicale et on considère qu'ils sont attribuables à la carence en androgènes. Les patients exposés à une réaction dépressive doivent être suivis de près.

Appareil respiratoire

Essoufflement : Un essoufflement a souvent été signalé chez des patients recevant une dose d'acétate de cyprotérone de 300 mg/jour. Il est plus susceptible de survenir en présence d'un dysfonctionnement pulmonaire préexistant

Fonction sexuelle/reproduction

Inhibition de la spermatogenèse : L'administration par voie orale de doses de 50 à 300 mg par jour entraîne une diminution du nombre de spermatozoïdes et du volume de l'éjaculat. La stérilité est courante et, après huit semaines de traitement, il peut y avoir une azoospermie associée à une atrophie des tubes séminifères.

Des examens de suivi faits après l'arrêt du traitement ont démontré que ces changements étaient réversibles.

La spermatogenèse se normalise en général environ trois à cinq mois après l'arrêt du traitement par l'acétate de cyprotérone, mais, chez certains patients, il peut falloir jusqu'à 20 mois. La production de spermatozoïdes anormaux a été observée pendant le traitement par l'acétate de cyprotérone mais le lien entre ces spermatozoïdes et la fécondation anormale ou les malformations embryonnaires est inconnu.

Peau

Le traitement par l'acétate de cyprotérone peut réduire la production de sébum, ce qui peut entraîner une sécheresse de la peau et une alopecie par plaques passagère.

Populations particulières

Femmes enceintes

Le traitement par RIVA-CYPROTERONE n'est pas indiqué chez les femmes.

Femmes qui allaitent

Le traitement par RIVA-CYPROTERONE n'est pas indiqué chez les femmes.

Enfants

RIVA-CYPROTERONE n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

RIVA-CYPROTERONE ne doit pas être administré avant la fin de la puberté, car on ne peut exclure la possibilité qu'il nuise à la croissance en longueur ainsi qu'aux axes endocriniens, qui ne sont pas stabilisés.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Chez les patients qui prennent un antiandrogène et chez qui le taux d'APS est élevé, on recommande d'abandonner sur-le-champ le traitement antiandrogénique et de rechercher une réaction de retrait pendant six à huit semaines avant de prendre une décision relativement à un autre traitement du cancer de la prostate.

En raison de la possibilité d'inhibition de la glande surrénale, on recommande de vérifier périodiquement la fonction corticosurrénale par un dosage du cortisol sérique.

Les paramètres du métabolisme glucidique (glycémie à jeun et épreuve d'hyperglycémie provoquée) doivent être évalués avec soin chez tous les patients, surtout ceux atteints de diabète, avant le traitement par RIVA-CYPROTERONE et régulièrement pendant le traitement.

Pendant le traitement par RIVA-CYPROTERONE, il faut régulièrement effectuer un ionogramme sérique et un hémogramme. Des tests hépatiques doivent être faits avant le traitement, à intervalles réguliers pendant le traitement et en cas de signes ou symptômes évoquant une hépatotoxicité.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les réactions indésirables les plus souvent associées au traitement par l'acétate de cyprotérone sont celles liées aux effets hormonaux du médicament. Ces réactions, qui disparaissent en général quand on abandonne le traitement ou réduit la dose, sont les suivantes : baisse de la libido, gonflement ou sensibilité des seins, hyperplasie nodulaire bénigne du sein, galactorrhée, gynécomastie, spermatozoïdes anormaux, impuissance et inhibition de la spermatogenèse.

Les réactions indésirables au médicament les plus graves chez les patients recevant de l'acétate de cyprotérone sont toxicité hépatique, tumeurs hépatiques bénignes et malignes pouvant entraîner une hémorragie intra-abdominale et événements thromboemboliques.

Comme les autres antiandrogènes, l'acétate de cyprotérone peut causer une ostéoporose par suite d'une carence androgénique prolongée.

Voici d'autres effets indésirables signalés :

Appareil cardiovasculaire : hypotension, tachycardie, insuffisance cardiaque, syncope, infarctus du myocarde, hémorragie, accident vasculaire cérébral, trouble cardiovasculaire, trouble vasculaire rétinien, embolie, embolie pulmonaire, thrombophlébite superficielle et profonde, thrombose, thrombose veineuse rétinienne, phlébite, céphalée vasculaire, choc, micro-embolie pulmonaire des solutions huileuses, réactions vaso-vagales.

Tractus gastro-intestinal : constipation, diarrhée, indigestion, anorexie, nausées, vomissements, ictère cholestatique, cirrhose du foie, coma hépatique, hépatite, hépatome, hépatomégalie, ictère, cancer du foie (pour de plus amples renseignements, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Foie/voies biliaires/pancréas**), insuffisance hépatique (pour de plus amples renseignements, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Foie/voies biliaires/pancréas**), anomalies des tests hépatiques, nécrose hépatique, pancréatite, glossite.

Système hématologique : augmentation du fibrinogène, diminution de la prothrombine, thrombopénie, anémie (pour de plus amples renseignements, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système hématologique**), anémie hémolytique, anémie hypochrome, anémie isochrome, leucopénie, leucocytose.

Métabolisme : bilan azoté négatif, diminution de la réponse à la corticotrophine, hyperglycémie, baisse du taux de cortisol, hypercalcémie, augmentation de la SGOT et de la SGPT, augmentation de la créatinine, hypernatrémie, œdème, prise ou perte de poids, diabète sucré.

Appareil locomoteur : myasthénie, ostéoporose.

Système nerveux central : fatigue, lassitude, faiblesse, bouffées de chaleur, transpiration accrue, aphasie, coma, dépression, étourdissements, encéphalopathie, hémiplégie, troubles de la personnalité, dépression psychotique, démarche anormale, maux de tête, agitation temporaire.

Des méningiomes (simples et multiples) ont été associés au traitement prolongé (durant des années) par l'acétate de cyprotérone. Selon une étude de cohorte rétrospective menée à partir d'une base de données sur les soins primaires, des méningiomes ont très rarement été signalés après plusieurs mois de traitement du cancer de la prostate par l'acétate de cyprotérone, et le rapport de cause à effet entre ces méningiomes et le traitement n'a pas été établi (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Carcinogénèse et mutagénèse**).

Appareil respiratoire : asthme, augmentation de la toux, dyspnée, hyperventilation, trouble respiratoire, essoufflement à l'effort (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil respiratoire**), fibrose pulmonaire.

Peau : eczéma, urticaire, érythème noueux, dermatite exfoliatrice, rash, rash maculopapuleux, sécheresse de la peau, prurit, alopecie, hirsutisme, dyschromie, réactions de photosensibilité, sclérodermie.

Sens : trouble de l'oreille, atrophie optique, névrite optique, trouble de l'accommodation, trouble de la vision, cécité, trouble rétinien.

Appareil génito-urinaire : augmentation du volume des fibromes utérins, hémorragie utérine, fréquence exagérée des mictions, cancer de la vessie, insuffisance rénale, hématurie, cristallurie, anomalie des urines

Autres : ascite, réaction allergique, asthénie, frissons, anomalie chromosomique fœtale, mort, fièvre, hernie, malaise, réaction au point d'injection.

Ces réactions indésirables sont rarement graves au point de forcer une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

En cas de réactions graves, il peut être utile de réduire la dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude sur les interactions cliniques n'a été menée, mais comme le médicament est métabolisé par la CYP3A4, on s'attend à ce que le kétoconazole, l'itraconazole, le clotrimazole, le ritonavir et d'autres puissants inhibiteurs de la CYP3A4 inhibent le métabolisme de l'acétate de cyprotérone. Par contre, les inducteurs de la CYP3A4, tels que la rifampicine, la phénytoïne, et les produits qui contiennent du millepertuis commun, pourraient réduire les concentrations d'acétate de cyprotérone.

Selon des études *in vitro* sur l'inhibition enzymatique, une inhibition des enzymes du cytochrome P450 CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 et 2D6 est possible à de fortes doses thérapeutiques d'acétate de cyprotérone de 300 mg par jour. De plus, on a montré que l'acétate de cyprotérone augmentait l'activité enzymatique de la CYP1A2 et de la CYP2E1 *in vitro*. Il faut faire preuve de prudence quand RIVA-CYPROTERONE (acétate de cyprotérone) doit être administré avec un substrat des enzymes du cytochrome P₄₅₀.

Le risque de myopathie ou de rhabdomyolyse liée aux statines peut être accru quand les inhibiteurs de l'HMGC_oA réductase (statines) qui sont surtout métabolisés par la CYP3A4 sont administrés avec de fortes doses thérapeutiques d'acétate de cyprotérone, parce qu'ils partagent la même voie métabolique.

Interactions médicament-médicament

On n'a pas déterminé s'il y avait des interactions avec d'autres médicaments.

Interactions médicament-aliment

On n'a pas déterminé s'il y avait des interactions avec des aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas déterminé s'il y avait des interactions avec des produits à base d'herbes médicinales.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Insuffisance hépatique

RIVA-CYPROTERONE (acétate de cyprotérone) est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'hépatopathie et/ou de dysfonctionnement hépatique.

Insuffisance rénale

On n'a pas mené d'étude pharmacocinétique chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Comme 33 % de l'acétate de cyprotérone est éliminé par le rein, la prudence s'impose quand RIVA-CYPROTERONE est administré à des insuffisants rénaux.

Dose recommandée et réglage de la posologie

Comprimés : La dose initiale et d'entretien habituelle de RIVA-CYPROTERONE (acétate de cyprotérone) est de 4 à 6 comprimés (200 à 300 mg) par jour, avec un liquide après les repas, fractionnée en deux ou trois prises.

La dose quotidienne maximale est de 300 mg.

Après une orchectomie, on recommande une dose plus faible, soit de 2 à 4 comprimés (100 à 200 mg) par jour.

Il ne faut pas abandonner le traitement par RIVA-CYPROTERONE ni réduire la dose lorsqu'il y a rémission ou amélioration.

La dose peut être réduite en cas d'effets indésirables intolérables, mais elle doit se situer entre 2 et 6 comprimés (100 à 300 mg) par jour.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer immédiatement avec le centre antipoison régional.

Chez l'homme, aucun décès causé par la prise d'une dose excessive d'acétate de cyprotérone n'a été signalé. Il n'y a pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique. En cas de surdosage par voie orale remontant à deux ou trois heures, le lavage d'estomac, s'il est indiqué, est sans danger.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'acétate de cyprotérone est un stéroïde qui exerce deux effets cliniques distincts :

a) un effet antiandrogène : l'acétate de cyprotérone bloque la fixation de la dihydrotestostérone – métabolite actif de la testostérone – aux récepteurs spécifiques de la cellule prostatique cancéreuse

b) un effet progestatif/antigonadotrope : l'acétate de cyprotérone exerce une rétroaction sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en inhibant la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH), ce qui entraîne une diminution de la production de testostérone testiculaire

Pharmacocinétique

Absorption

Acétate de cyprotérone

Lorsque l'acétate de cyprotérone est administré par voie orale, l'absorption est totale. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes de trois à quatre heures après l'administration. Elles baissent rapidement au cours des 24 premières heures en raison de la distribution tissulaire et de l'élimination; la demi-vie plasmatique a été de 38 ± 5 heures.

Métabolisme

Le principal métabolite retrouvé a été le 15 β -hydroxyacétate de cyprotérone.

Élimination

L'acétate de cyprotérone est surtout éliminé sous forme inchangée dans les fèces (60 %) ou l'urine (33 %) en 72 heures.

L'acétate de cyprotérone est principalement éliminé dans l'urine sous forme de métabolites non conjugués et dans la bile (fèces) sous forme de métabolites glycuconjugués.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

RIVA-CYPROTERONE (acétate de cyprotérone) est offert en comprimés à 50 mg présentés en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 60 comprimés. Le comprimé blanc ou légèrement jaunâtre à rebords biseautés est rond et plat, porte une rainure d'un côté avec l'inscription « 50 » et uni de l'autre. Il contient 50 mg d'acétate de cyprotérone et les ingrédients suivants : lactose, microcristalline cellulose, croscarmellose sodique, povidone, magnésium stéarate. Le comprimé peut être scindé en deux.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

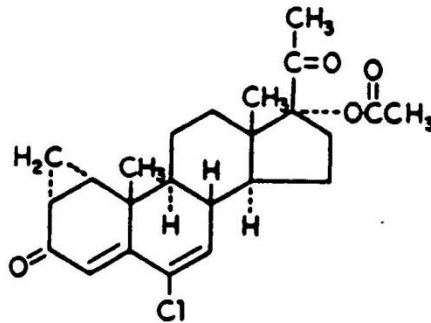
Dénomination commune : Acétate de cyprotérone

Nom chimique : 6-chloro-17 α -hydroxy-1 α , 2 α -methylene-pregna-4, 6-diene-3, 20-dione-acétate

Formule moléculaire : C₂₄H₂₉ClO₄

Poids moléculaire : 416,95

Structural formula:



Propriétés physicochimiques : Poudre micronisée blanche ou légèrement jaune. Insoluble dans l'eau, mais fortement soluble dans le chloroforme et le dioxane. Intervalle de fusion : 206 à 213 °C

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude pivot de type croisée, à dose unique et à répartition aléatoire, a été menée en double insu auprès de 19 volontaires sains, hommes et femmes, à jeun, dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés d'acétate de cyprotérone à 50 mg (Laboratoire Riva Inc., Canada) à celle des comprimés Androcur® à 50 mg (Bayer Inc., Canada).

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Acétate de cyprotérone (1 x 50 mg) À partir de données mesurées non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)*				
Paramètre	Comprimés d'acétate de cyprotérone à 50 mg (Laboratoire Riva Inc.)	Comprimés Androcur® à 50 mg (Bayer Inc., Canada)	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₇₂ (ng.h/mL)	1843,70 1858,70 (24,31)	1934,41 1949,19 (23,75)	95,31	91,72 - 99,04
C _{max} (ng/mL)	135,47 139,41 (34,91)	145,15 149,23 (28,52)	93,33	86,69 - 100,48
T _{max} [§] (h)	2,33 (1,00-6,00)	2,33 (1,50-3,33)		

[§] Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette)

Au total, 24 études ont été menées sur l'acétate de cyprotérone auprès de patients présentant un cancer évolué de la prostate exigeant un traitement palliatif. À l'échelle mondiale, plus de 1000 patients ont participé à ces études, qui comprenaient plusieurs essais multicentriques de grande envergure outre l'important essai multicentrique comparatif mené par le *European Cancer Oncology Group*. Aux États-Unis, des essais cliniques ont été menés par les D^{rs} Scott (Johns Hopkins Hospital, Baltimore) et Geller (Mercy Hospital & Medical Center, San Diego), de même que par les D^{rs} Wein et Murphy (Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphie).

Données démographiques et plan des essais

Patients et stade de la maladie

Comme le montre le Tableau 2, plus de 90 % des patients traités par l'acétate de cyprotérone présentaient un cancer de la prostate au stade C (cancer évolué) ou un cancer de la prostate au stade D1 ou D2 avec métastases.

Tableau 2 : Patients

Stade	Nombre de patients
A ou B	18
C	174
C ou D	502
D	349
Non précisé	39
Total	1082

La majorité des patients (75 %) n'avaient reçu aucun traitement avant l'acétate de cyprotérone. Un grand nombre de patients avaient reçu divers œstrogènes, mais ils avaient résisté au médicament ou été incapables de le tolérer. Quelques patients avaient subi une orchectomie ou une radiothérapie (Tableau 3).

Tableau 3 : Traitement antérieur

Traitement antérieur	Nombre de patients
Aucun	809
Orchectomie	76
Œstrogénothérapie	253
Radiothérapie	16

Posologie et administration

L'acétate de cyprotérone a été administré par voie orale à 910 patients (84 %), tandis que l'injection d'acétate de cyprotérone, solution huileuse contenant 100 mg/mL d'acétate de cyprotérone, a été administrée à 172 patients, habituellement à raison d'une injection hebdomadaire de 300 mg par voie intramusculaire. Comme l'indique le Tableau 4, la dose quotidienne administrée par voie orale a beaucoup varié d'une étude et d'un patient à l'autre. La plupart des patients ont toutefois reçu des doses allant de 200 à 300 mg par jour. Chez les patients ayant subi une orchectomie, la dose était en général réduite d'environ 50 %, soit de 100 à 200 mg par jour par voie orale ou d'une injection d'acétate de cyprotérone toutes les deux semaines.

Tableau 4 : Dose d'acétate de cyprotérone

Médicament	Voie d'administration	Dose	Nombre de patients
Acétate de cyprotérone	Orale	100 mg/jour	15
		200 mg/jour	197
		250 mg/jour	135
		300 mg/jour	114
		100-300 mg/jour	449
Acétate de cyprotérone	i.m.	300 mg/semaine	172

Seuls 32 patients (3 %) ont reçu un autre médicament avec l'acétate de cyprotérone. Aucun autre patient n'a reçu d'autres médicaments, mais 521 patients (48 %) ont subi une orchectomie (Tableau 5).

Tableau 5 : Traitement concomitant

Traitement concomitant	Nombre de patients
Aucun	529
Œstrogénothérapie (DES, 0,1 mg)	32
Orchectomie	521

Résultats des essais

Effet sur la testostérone sérique et la phosphatase acide prostatique (PAP)

Tableau 6 : Effet sur la testostérone sérique et la phosphatase acide prostatique (PAP)

Paramètre	Nombre d'études	Résultats
Testostérone sérique	7	Réduction de 70 à 90 %
Phosphatase acide prostatique	11	Normalisation chez 90 % des patients répondant au traitement

Sept études ont évalué l'effet de l'acétate de cyprotérone sur la testostérone sérique (Tableau 6). Il y a eu une réduction rapide de la testostérone sérique après l'administration par voie orale de doses de 200 à 300 mg par jour et les taux observés après une orchectomie ont été atteints en une à quatre semaines. La réduction est habituellement d'entre 70 et 90 %; la plus grande réduction a été obtenue quand l'acétate de cyprotérone était associé à des œstrogènes.

Le dosage de la PAP a révélé que les valeurs se normalisaient systématiquement en très peu de temps chez les patients qui répondaient au traitement. De la même façon, en présence de signes de progression métastatique, les valeurs de la PAP s'éloignaient de nouveau des valeurs normales.

Effet sur la tumeur primitive

L'effet de l'acétate de cyprotérone sur la tumeur primitive a été évalué chez un total de 678 patients. De ceux-ci, 489 n'avaient jamais reçu de traitement. La tumeur a régressé chez 318 de ces patients (65 %) et s'est stabilisée chez 69 autres (14 %). Ainsi, le taux global de réponse positive a été de 79 % dans ce groupe (Tableau 7).

Un résultat positif a aussi été obtenu chez un pourcentage significatif (59 %), quoique plus faible, des patients résistants à l'œstrogénothérapie.

Tableau 7 : Effet sur la tumeur primitive

Groupe	Nombre de patients	Effet sur la tumeur primitive		Nombre total de patients chez qui l'effet était positif
		Régression	Stabilisation	
Patients jamais traités	489	318 (65%)	69 (14%)	387 (79%)
Patients résistants à l'œstrogénothérapie	189	112 (59%)	-	112 (59%)

Effet sur les métastases

Comme l'indique le Tableau 8, la progression des métastases a été réduite chez 31 % des 216 patients évaluable qui n'avaient jamais été traités, mais chez seulement 13 % des patients évaluable résistant à l'œstrogénothérapie. La progression des métastases a semblé dépendre du temps. Malgré la réduction des taux sériques de testostérone, les métastases ont progressé pendant une période allant de plusieurs mois à plusieurs années, même chez les patients dont l'état avait été stabilisé au départ. Pendant le traitement par l'acétate de cyprotérone la progression des métastases, et non la tumeur primitive, a été la principale cause de décès.

Tableau 8 : Effet sur les métastases

Groupe	Nombre de patients	Effets sur les métastases		Nombre total de patients chez qui l'effet était positif
		Réduction de la progression	Stabilisation	
Patients jamais traités	216	67 (31%)	82 (39%)	149 (70%)
Patients résistant à l'œstrogénothérapie	71	10 (13%)	7 (10%)	17 (23%)

Effet sur la douleur

Le Tableau 9 donne la fréquence du soulagement de la douleur au cours de chacune des 13 études menées. On a observé un soulagement de la douleur chez environ 50 à 80 % des patients traités par l'acétate de cyprotérone sur la douleur correspondait à son effet sur les métastases. Le besoin d'analgésiques demeurait moindre tant que la réduction de la progression ou la stabilisation des métastases se maintenait. L'augmentation du besoin d'analgésiques témoignait souvent d'une progression métastatique.

Tableau 9 : Soulagement de la douleur

Chercheur	Fréquence du soulagement de la douleur
D ^r Bracci	172/216
D ^r Giuliani	12/16
D ^r Smith	12/25
D ^r Scott	8/10
D ^r Geller	8/10
D ^r Mauermayer	38/58
D ^r Wein	13/24
D ^r Tvester	2/6
D ^r Di Silverio	13/20
D ^r Ah-Lan	9/16
D ^r Pescatore	12/16
D ^r Hermabessiere	2/4
D ^r Bruchovsky	15/24
Total	316/425 = 74 %

Réponses subjectives et objectives

L'évaluation subjective a révélé qu'il y avait une amélioration générale de la qualité de vie chez 70 % des 367 patients évaluable (Tableau 10).

Les évaluations objectives des rémissions figurant au Tableau 10 sont basées sur les critères du *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Les meilleurs résultats ont été obtenus chez ceux parmi les patients traités par l'acétate de cyprotérone qui avaient subi une orchietomie. Une étude a révélé qu'il y avait une rémission partielle ou complète pendant trois à cinq ans chez plus du tiers des patients traités par l'acétate de cyprotérone. L'étude canadienne a révélé qu'après un an de traitement, il y avait toujours une rémission partielle ou complète chez 75 % des patients.

Tableau 10 : Réponses subjectives et objectives

Réponses subjectives			
Nombre de patients évaluables		Nombre de cas d'amélioration ^a	
367		255 (70 %)	
Réponses objectives (critères de l'ECOG)			
Traitement	Groupe	Nombre de patients	Nombre de rémissions partielles ou complètes
Acétate de cyprotérone	Patients jamais traités	270	134 (50 %)
Acétate de cyprotérone	Patients résistant à l'œstrogénothérapie	77	31 (44 %)
Acétate de cyprotérone/ orchietomie	Patients jamais traités et/ou patients résistant à l'œstrogénothérapie	274	154 (60 %)

a D'après les critères de l'amélioration générale de la qualité de vie (soit prise de poids, soulagement de la douleur, etc.)

Taux de survie

Tableau 11 : Taux de survie

Chercher	Nombre de patients	Stade	Durée du traitement	Survie	
				Acétate de cyprotérone	Œstrogénothérapie
Dr. Mauermayer	58	C ou D	2 - 5 ans	38/58 (70%)	-
Dr. Wein	55	A (7)	4 ans	39/55 (70%)	-
		C (25)			
		D (23)			
Dr. Bracci	216	C ou D	5 ans	138/216 (64%)	-
Dr. Di Silverio	20	D	jusqu'à 38 mois	3/20 (15%)	-
Dr. Giuliani	68	C	5 ans	30/68 (44%)	31%
Dr. Giuliani	38	D	3 ans	10/38 (27%)	10%
Dr. Jacobi	51	C ou D	2 ans	18/40 (45%)	-
Dr. Pavone	103	C ou D	3.5 - 5 ans	42/103 (41%)	41%
Dr. Bruchovsky	29	D	9 - 15 mois	23/29 (80%)	-

Comme l'indique le Tableau 11, les taux de survie à 5 ans ont varié de 41 à 64 %. Le taux de survie à 3 ans des patients au stade D a été de 27 % et les taux de survie à 1 et 2 ans ont été de 15 à 80 %. Ces taux de survie ont, en général, représenté une amélioration par rapport aux résultats antérieurs produits par l'œstrogénothérapie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Effet antiandrogène

À une dose de 10 ou 50 mg/kg, l'acétate de cyprotérone a produit une inhibition compétitive de l'action des androgènes endogènes et exogènes dans la prostate.

Chez la souris et le chien, l'acétate de cyprotérone produit une atrophie proportionnelle à la dose des glandes sexuelles annexes, de la prostate, des vésicules séminales et des glandes préputiales.

La spermatogenèse est inhibée de façon proportionnelle à la dose, mais l'atrophie des cellules de Leydig est légère.

Chez le rat, la puberté est prévenue ou retardée. L'acétate de cyprotérone inhibe l'ossification des cartilages de conjugaison et la maturation osseuse.

L'acétate de cyprotérone altère également la fonction des glandes sébacées et amincit l'épiderme.

Chez les animaux en gestation, le traitement par l'acétate de cyprotérone entrave le développement des fœtus mâles. Les processus de différenciation qui dépendent de la testostérone sont altérés : des signes de féminisation de gravité variable apparaissent.

Effet progestatif et antigonadotrope

Une dose totale de 0,003 mg d'acétate de cyprotérone injectée par voie sous-cutanée est environ 100 fois plus puissante que la progestérone pour le maintien de la grossesse (test de Clauberg). Comme toutes les puissantes hormones progestatives, l'acétate de cyprotérone a des propriétés antigonadotropes qui peuvent être mises en évidence par la parabiose, le test d'inhibition testiculaire chez les jeunes rats et l'inhibition de l'ovulation.

Études pharmacocinétiques chez l'animal

Des études pharmacocinétiques ont été menées chez un certain nombre d'espèces animales (rat, lapin, chien et singe) à l'aide d'acétate de cyprotérone marqué au ¹⁴C sur le groupement méthylène ou carboxy.

L'acétate de cyprotérone est absorbé à la plupart des doses administrées, sauf les fortes doses. Les concentrations plasmatiques maximales sont généralement atteintes entre une et quatre heures après l'administration par voie orale. En raison de son caractère lipophile, l'acétate de cyprotérone est absorbé et concentré dans le foie et les tissus adipeux chez toutes les espèces animales. L'acétate de cyprotérone n'est pas hydrolysé et on retrouve surtout l'acétate de cyprotérone et le métabolite 15β-hydroxyacétate de cyprotérone dans les tissus et le plasma. La demi-vie d'élimination de l'acétate de cyprotérone est longue chez la plupart des espèces (1 à 2 jours) et la substance est éliminée dans un rapport de 4:6 dans l'urine et les fèces; toutefois, chez

le chien, l'acétate de cyprotérone est éliminé en un à trois jours. L'administration répétée de doses quotidiennes produit une augmentation limitée des concentrations plasmatiques, lesquelles sont un indice fiable des concentrations d'acétate de cyprotérone dans l'organisme. L'acétate de cyprotérone traverse la barrière placentaire, mais les concentrations qui atteignent le fœtus sont faibles. La pharmacocinétique et les spectres de la biotransformation et du métabolisme de l'acétate de cyprotérone sont semblables chez l'homme et le singe rhésus.

Pharmacologie chez l'humain

Effet antiandrogène

Les actions suivantes, associées aux effets antiandrogènes, ont été observées chez l'homme : baisse de la libido, inhibition de la spermatogenèse, effet palliatif sur le cancer de la prostate, inhibition de l'activité des glandes sébacées, suppression des signes d'androgénisation chez la femme, inhibition du développement prématuré de l'appareil génital chez l'enfant et autres symptômes connexes.

Effet progestatif et antigonadotrope

Chez l'homme, l'acétate de cyprotérone est aussi un puissant progestatif et produit un effet antigonadotrope. Il intervient dans l'axe hypothalamo-hypophysaire en inhibant la hausse de la sécrétion d'hormone lutéinisante (LH) et en réduisant la sécrétion d'androgènes testiculaires.

Ainsi, contrairement aux antiandrogènes purs, l'acétate de cyprotérone ne provoque pas d'augmentation compensatoire de la sécrétion d'androgènes.

Autres effets endocriniens

Dans les urines de 24 heures recueillies chez des patients de sexe masculin, on n'a pas observé d'effet distinct sur les 17-cétostéroïdes, les stéroïdes 17-cétogènes ni sur les œstrogènes totaux. Le dosage fluorimétrique du cortisol urinaire a révélé que son taux semblait augmenter en raison de l'acétate de cyprotérone éliminé dans l'urine. L'acétate de cyprotérone réduit en même temps la réaction de la corticosurrénale à la corticotrophine exogène; l'acétate de cyprotérone peut également entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de base de cortisol et de corticotrophine.

Pharmacocinétique

Une étude sur la biodisponibilité a été menée chez cinq volontaires de sexe masculin ayant reçu un seul comprimé à 50 mg d'acétate de cyprotérone marqué au ¹⁴C.

Les résultats de l'étude ont montré que l'acétate de cyprotérone était absorbé lentement, mais totalement (100 %) par le tractus gastro-intestinal. La concentration plasmatique maximale a été atteinte de trois à quatre heures après l'ingestion. La concentration plasmatique maximale moyenne a été de 700 nmol/L (= 290 µg/L) d'acétate de cyprotérone ou, si l'on tenait compte de

la radioactivité des métabolites, de 960 nmol/L (= 460 µg/L) d'équivalent d'acétate de cyprotérone.

Les concentrations plasmatiques ont diminué rapidement dans les 24 heures suivant l'administration en raison d'une importante diffusion tissulaire. On a déterminé que la demi-vie plasmatique de l'acétate de cyprotérone était de 38 ± 5 heures (voir Figure 1).

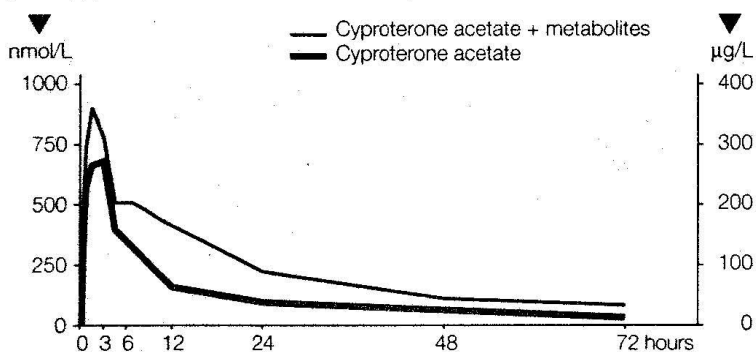
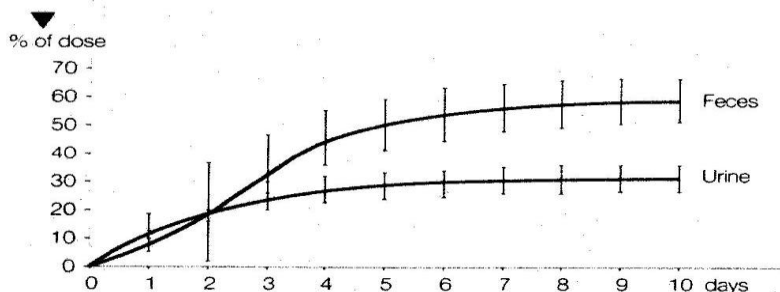


Figure 1 : Rapport entre l'acétate de cyprotérone inchangé et la substance totale marquée au ^{14}C (acétate de cyprotérone + métabolites) dans le plasma d'un sujet de sexe masculin ayant reçu par voie orale 50 mg d'acétate de cyprotérone marqué au ^{14}C .

La demi-vie d'élimination de l'acétate de cyprotérone administré par voie orale a été de 38 ± 2 heures. Après 10 jours, 33 ± 6 % de la dose était retrouvée dans l'urine et 60 ± 8 % de la dose était retrouvée dans les fèces (voir Figure 2).



TOXICOLOGIE

On a constaté qu'à de faibles doses, soit de 2 à 10 mg/kg, l'acétate de cyprotérone causait chez le chien et le rat des anomalies hépatiques à type de changements prolifératifs, y compris augmentation du poids du foie, hypertrophie des cellules hépatiques avec augmentation du réticulum endoplasmique lisse et élévation de la transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT). À de fortes doses, soit de 50 à 100 mg/kg, on a aussi observé une hyperplasie nodulaire du foie et des hépatomes

Au cours d'études de toxicité chronique sur des rats (12 semaines) et des chiens (54 semaines), on a observé une réduction du poids des glandes surrénales chez les rats et les chiens à des doses d'acétate de cyprotérone administrées par voie orale de 4 mg/kg/jour et 10 mg/kg,

respectivement. Dans les glandes surrénales de tous les chiens traités, on a aussi observé une atrophie marquée des zones fasciculée et réticulée, mais aucun changement de la zone glomérulée.

Toxicité aiguë

Le tableau suivant donne la DL₅₀ après une seule dose d'acétate de cyprotérone :

Tableau 13 : DL₅₀ après une seule dose d'acétate de cyprotérone

Espèce animale	Voie orale (mg/kg)	Voie sous-cutanée (mg/kg)	Voie intrapéritonéale (mg/kg)	Voie intramusculaire (mg/kg)
Souris	>6000	>5000	>4000	-
Rat	>4000	1500	1000	-
Chien	>3000	-	-	>100 (environ)

D'après les DL₅₀ ci-dessus, l'administration d'une seule dose d'acétate de cyprotérone peut être considérée comme pratiquement non toxique. Les chiens ont également toléré les doses intramusculaires maximales, n'ayant présenté d'autres symptômes que ceux d'une intolérance locale.

Toxicité chronique

Au cours d'études de toxicité chronique, il y a eu des altérations pathologiques du foie, des organes reproducteurs et des glandes surrénales, des anomalies des épreuves de laboratoire et des néoplasmes de divers tissus et organes chez les animaux étudiés.

Études de toxicité chronique

Tableau 14 : Études de toxicité chronique

Espèce animale	Posologie et durée du traitement	Mortalité et observations cliniques et de laboratoire	Autopsie et histopathologie
Rats 35/sexe/dose	0; 10; 50 et 250 mg/kg par voie orale pendant 78 semaines	250 mg/kg : hausse marquée du taux de mortalité. 50 et 250 mg/kg : diminution de 40 à 50 % de la prise de poids. Augmentation de la SGPT à 10 et 250 mg/kg chez les mâles et à 50 mg/kg chez les femelles. Augmentation de l'azote uréique du sang à 50 et 250 mg/kg chez les mâles. Augmentation du cholestérol dans tous les groupes traités.	Augmentation liée à la dose du poids du foie. Augmentation du poids de la thyroïde, sauf chez les mâles recevant la plus faible dose. Diminution liée à la dose du poids des gonades, des glandes surrénales, de la prostate, des vésicules séminales et de l'utérus. Histopathologie : toxicité hépatique et rénale, moindre à 10 mg/kg et plus marquée à 50 et 250 mg/kg. Altérations : nodules jaunes et foie tacheté (y compris hyperplasie et adénomes des cellules hépatiques et inclusions endoplasmiques), ainsi que décoloration des reins avec surface rugueuse.

Espèce animale	Posologie et durée du traitement	Mortalité et observations cliniques et de laboratoire	Autopsie et histopathologie
Rats 60/sexe/ dose	0, 0,04, 0,4 et 2 mg/kg par voie orale pendant 104 semaines	Aucune mortalité liée au médicament. Diminution liée à la dose de la prise de poids chez les mâles et augmentation liée à la dose de la prise de poids chez les femelles. Diminution de la consommation d'aliments et raréfaction et perte des poils chez les mâles recevant la plus forte dose. Baisse de l'hémoglobine et des érythrocytes à 0,4 et 2 mg/kg. Augmentation de la SGOT, de la SGPT et des phosphatases alcalines à 2 mg/kg.	À 2 mg/kg, hausse de l'incidence des masses et/ou nodules sous-cutanés; décoloration du foie et nodules hépatiques; atrophie des testicules, des vésicules séminales et de la prostate. Hausse de l'incidence des néoplasmes mammaires (adénomes et adénocarcinomes).
Souris 50/sexe/ dose	0, 0,04, 0,4 et 2 mg/kg par voie orale pendant 105 semaines	Aucune mortalité liée à la dose. Raréfaction et perte des poils à 2 mg/kg. Légère réduction de la prise de poids à 2 mg/kg.	Légère augmentation de l'incidence des masses et/ou nodules cutanés et de l'alopecie. Aucune lésion inflammatoire, dégénérative, proliférative et/ou néoplasique liée au médicament.
Chiens Beagle 4/sexe/ dose	0, 10, 32 et 100 mg/kg par voie orale pendant 55 semaines	Aucune mortalité. Sécrétion lacrymale excessive, réflexe pupillaire retardé, conjonctivite bénigne, hyperémie des gencives, distension abdominale, poils clairsemés et comportement plus calme. Épreuves de laboratoire : légère hausse des phosphatases alcalines et de la SGPT à 100 mg/kg chez 2 chiens. Vitesse de sédimentation accélérée, légère réduction des lymphocytes avec augmentation des polynucléaires neutrophiles et diminution des éosinophiles.	Diminution du poids des glandes surrénales, des testicules et de la prostate chez tous les animaux traités par l'acétate de cyprotérone. Diminution du poids des ovaires et de l'utérus à 100 mg/kg. Légère augmentation du poids du foie chez certains chiens. Histopathologie : atrophie marquée des zones fasciculée et réticulée de la corticosurrénale, atrophie des testicules, absence de spermatogenèse, légère hyperplasie des cellules de Leydig, atrophie de la prostate, atrophie des ovaires et de l'utérus et hyperplasie des glandes mammaires chez les mâles et les femelles.
Singe rhésus 4 femelles/ dose	0, 0,04, 0,4 et 40 mg/kg par voie orale pendant 12 semaines	Aucune mortalité ni modification du comportement. Alopecie liée à la dose. Hausse du taux d'insuline à plus de 0,04 mg/kg. Influence négative sur la coagulation à 0,4 mg et 40 mg/kg. Stimulation des cellules corticotropes à 0,4 mg/kg et plus. Augmentation des cellules à prolactine et légère diminution des cellules gonadotropes. Galactorrhée chez tous les animaux traités.	Hypertrophie diffuse des cellules hépatiques et augmentation du réticulum endoplasmique lisse à 0,4 mg/kg et plus. Aux deux doses les plus élevées, 2 et 3 singes ont aussi parfois présenté des inclusions cytoplasmiques éosinophiles dans les cellules hépatiques. Chez la plupart des animaux traités, de petits nodules mammaires palpables ont été observés dans le tissu glandulaire; à 40 mg/kg, une légère prolifération des canaux a aussi été observée.

Mutagenèse et carcinogénèse

Des tests de génotoxicité de première ligne reconnus sur l'acétate de cyprotérone ont donné des résultats négatifs. L'acétate de cyprotérone n'a pas eu d'effet mutagène *in vitro* (*Salmonella typhimurium*) ni *in vivo* (test du micronoyau chez le singe). Toutefois, d'autres tests ont montré que l'acétate de cyprotérone pouvait former des adduits de l'ADN et produire une augmentation de la réparation de l'ADN dans des cellules hépatiques de rats ou de singes ainsi que dans des hépatocytes humains fraîchement isolés.

La formation d'adduits de l'ADN est survenue à des degrés d'exposition systémique qui pourraient être produits aux schémas posologiques recommandés pour l'acétate de cyprotérone. Une conséquence *in vivo* du traitement par l'acétate de cyprotérone a été l'augmentation de l'incidence des lésions hépatiques focales et possiblement prénéoplasiques, dans lesquelles les enzymes cellulaires étaient altérées chez la rate. On a observé que l'acétate de cyprotérone ne faisait pas que favoriser la formation de foyers hépatiques ATP déficients et γ -GT positifs chez les rates, mais aussi qu'elle la déclenchait. L'acétate de cyprotérone a aussi accru de façon proportionnelle à la dose la fréquence des mutations dans le foie de rates transgéniques, ce qui témoigne de son pouvoir mutagène.

Des études ont démontré que l'acétate de cyprotérone n'avait pas de pouvoir tumorigène spécifique dans le foie de rongeurs, bien que d'autres néoplasmes aient été observés, dont des adénocarcinomes mammaires chez le rat (voir Tableau 14).

Toxicologie de la reproduction

Une atrophie des testicules, une absence de spermatogénèse, une légère hyperplasie des cellules de Leydig, une atrophie de la prostate et une atrophie des ovaires et de l'utérus ont été observées chez des beagles. Une réduction du nombre de gestations a été observée chez des rates non traitées quand les mâles avaient reçu 40 mg/kg/jour d'acétate de cyprotérone. L'inhibition temporaire de la fertilité des rats mâles causée par l'administration quotidienne d'acétate de cyprotérone par voie orale n'a pas entraîné de malformations ni d'altération de la fertilité chez les petits des femelles non traitées.

L'administration d'acétate de cyprotérone à des animaux gravides perturbe le développement des fœtus mâles. Les processus de différenciation dépendant de la testostérone sont touchés : des signes de féminisation de divers degrés de gravité apparaissent.

Tableau 15 : Étude sur la fertilité et la reproduction

Espèce animale	Posologie et voie d'administration	Observations
Rats 24/sexe/dose (2 générations)	0, 0,4, 4,0 et 40 mg/kg par voie orale	0,4 mg/kg : médicament sans effet sur la fertilité des générations P1 et F1. 4 mg/kg : diminution significative du poids des animaux, mais aucune altération du développement pré- et postnatal. 40 mg/kg : diminution de la consommation d'aliments et de la prise de poids. Malgré des tentatives d'accouplement plus fréquentes, moins de la moitié des femelles ont eu des portées. Aucune modification pathologique n'a été observée chez les mères, les fœtus et les petits. Aucune malformation n'a été observée.

RÉFÉRENCES

1. Barradell LB, Faulds D. Cyproterone. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drugs Aging* 1994;5(1):59-80.
2. Bracci U, Di Silverio F. Present procedure with regard to the use of hormone therapy in cases of cancer of the prostate. In: Steffanini P, Speranza V, editors. *Proc. 18, World Congr Int Coll Surg. Rome: Excerpta med., (Amst.) Int. Congr. Ser.; 1972. p. 275.*
3. Bruchovsky N, Goldenberg SL, Coppin C, Brown E, McLoughlin M. Acétate de cyprotérone plus mini-dose diethylstilbestrol: initial hormone therapy for advanced prostatic cancer. In: *Poster presentation at Satellite Symposium; 1984; Montreal; 1984.*
4. Di Silverio F, Galiardi V. Il cancro della prostata. Nostri orientamenti terapeutici nelle forme estrogeno-resistenti. *Boll. Atti Urol* 1968; 5: 2.
5. Froelich S, Dali-Youcef N, Boyer P, Kehrl P, Maitrot D, Auwerx J, et al. Does acétate de cyprotérone promote multiple meningiomas? *European Congress of Endocrinology 2008; Berlin, Germany: BioScientifica; 2008. p. 158.*
6. Geller J, Vazakas G, Fruchtman B, Newman H, Nakao K, Loh A. The effect of acétate de cyprotérone on advanced carcinoma of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 1968;127(4):748-58.
7. Giuliani L, Pescatore D, Giberti C, Martorana G, Natta G. Treatment of advanced prostatic carcinoma with acétate de cyprotérone and orchiectomy--5-year follow-up. *Eur Urol* 1980;6(3):145-8.
8. Goldenberg SL, Bruchovsky N. Use of acétate de cyprotérone in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1991;18(1):111-22.
9. Goldenberg SL, Gleave ME. Current perspectives on the expanding role of Androcur[®]. In: *Pharmanual: Pharma Libri Publishers Inc.; 1994.*
10. Huan SD, Gerridzen RG, Yau JC, Stewart DJ. Antiandrogen withdrawal syndrome with nilutamide. *Urology* 1997;49(4):632-4.
11. Jacobi GH, Altwein JE, Kurth KH, Basting R, Hohenfellner R. Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral acétate de cyprotérone: a phase III randomised trial. *Br J Urol* 1980;52(3):208-15.
12. Laufer M, Sinibaldi VJ, Carducci MA, Eisenberger MA. Rapid disease progression after the administration of bicalutamide in patients with metastatic prostate cancer. *Urology* 1999;54(4):745.

13. Longmore L, Foley JP, Rozanski TA, Higgins B, Thompson IM. Prolonged prostate-specific antigen response in flutamide withdrawal syndrome despite disease progression. *South Med J* 1998;91(6):573-5.
14. Mellin P. Cyproterone therapy in prostatic cancer stage IV. In: Raspé G, Brosig W, editors. *International Symposium on the Treatment of Carcinoma of the Prostate (1969 Berlin, Germany)*. Life sciences monographs. Vieweg, Oxford, Edinburgh, New York, Toronto, Sydney, Brauchweig: Pergamon Press; 1971. p. 180.
15. Morse HC, Leach DR, Rowley MJ, Heller CG. Effect of acétate de cyprotérone on sperm concentration, seminal fluid volume, testicular cytology and levels of plasma and urinary ICSH, FSH and testosterone in normal men. *J Reprod Fertil* 1973;32(3):365-78.
16. Nagamatsu GR. Use of acétate de cyprotérone in stage III and IV. In: Raspé G, Brosig W, editors. *International Symposium on the Treatment of Carcinoma of the Prostate (1969 Berlin, Germany)*. Life sciences monographs. Vieweg, Oxford, Edinburgh, New York, Toronto, Sydney, Brauchweig: Pergamon Press; 1971. p. 173.
17. Neumann F. The antiandrogen acétate de cyprotérone: discovery, chemistry, basic pharmacology, clinical use and tool in basic research. *Exp Clin Endocrinol* 1994;102(1):1-32.
18. Nieuweboer B, Lubke K. Radioimmunological determination of acétate de cyprotérone. *Horm Res* 1977;8(4):210-8.
19. Pavone M, et al. Medroxyprogesterone acetate, Diethylstilboestrol and Acétate de cyprotérone in the treatment of prostatic cancer. Interim report of a prospective study of the European Organization for Research on the Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Co-operative group. *Excerpt. Med. Int. Congr. Ser.* 1982;677:436-44.
20. Peetermans C, Roux E. Androcur 50 in the treatment of prostatic carcinoma. Belgian multicentric study with the participation of 30 urologists. *Acta Urol Belg* 1994;62(1):77-82.
21. Pescatore D, Giberti C, Martorana G, Natta G, Giuliani L. The effect of acétate de cyprotérone and orchiectomy on metastases from prostatic cancer. *Eur Urol* 1980;6(3):149-53.
22. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet.* 2000;355(9214):1491-8.
23. Schuppler J, Gunzel P. Acétate de cyprotérone. *Lancet* 1976;7987:688.
24. Scott WW, Schirmer HK. A new oral progestational steroid effective in treating prostatic cancer. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1966;58:54-62.

25. Scott WW, Wade JC. Medical treatment of benign nodular prostatic hyperplasia with acétate de cyprotérone. *J Urol* 1969;101(1):81-5.
26. Sella A, Flex D, Sulkes A, Baniel J. Antiandrogen withdrawal syndrome with acétate de cyprotérone. *Urology* 1998;52(6):1091-3.
27. Speck U, Jentsch D, Kuhne G, Schulze PE, Wendt H. [Bioavailability and pharmacokinetics of ¹⁴C-acétate de cyprotérone after administration as a 50-mg tablet (author's transl)]. *Arzneimittelforschung* 1976;26(9):1717-20.
28. Varenhorst E, Risberg B. Effects of estrogen, orchidectomy, and acétate de cyprotérone on tissue fibrinolysis in patients with carcinoma of the prostate. *Invest Urol* 1981;18(5):355-7.
29. Wirth MP, Froschermaier SE. The antiandrogen withdrawal syndrome. *Urol Res* 1997;25 Suppl 2:S67-71.
30. Wirth MP, Froschermaier SE. The antiandrogen withdrawal syndrome. *Urol Res* 1997;25 Suppl 2:S67-71.
31. ANDROCUR[®] (acétate de cyprotérone tablets, 50 mg) and ANDROCUR[®] DEPOT (acétate de cyprotérone injection, 100 mg/mL) Product Monograph. Bayer Inc. Date of Revision: February 25, 2011 (control #142634)

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

RIVA-CYPROTERONE

Comprimés d'acétate de cyprotérone

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de RIVA-CYPROTERONE et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur RIVA-CYPROTERONE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

RIVA-CYPROTERONE est indiqué pour le traitement palliatif du cancer évolué de la prostate.

Les effets de ce médicament :

L'acétate de cyprotérone est un médicament dont l'action est dirigée contre les hormones sexuelles mâles (androgènes). Les androgènes favorisent la croissance du cancer de la prostate et l'acétate de cyprotérone inhibe cet effet.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas RIVA-CYPROTERONE si vous :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'acétate de cyprotérone ou à un des autres ingrédients de RIVA-CYPROTERONE
- vous présentez une maladie du foie ou une réduction de la fonction hépatique
- vous souffrez de la maladie de Dubin-Johnson ou du syndrome de Rotor, troubles qui modifient l'élimination du pigment des globules rouges (bilirubine)
- vous avez ou avez déjà eu une tumeur du foie non causée par la propagation du cancer de la prostate
- vous avez ou avez déjà eu une tumeur bénigne du cerveau (méningiome)
- vous souffrez d'une maladie cachectique (c'est-à-dire causant une maigreur extrême) sans lien avec le cancer de la prostate
- vous souffrez d'une grave dépression chronique

- vous présentez une maladie qui augmente le risque de formation de caillots de sang (processus thromboembolique).

Ingrédient médicamenteux :

L'acétate de cyprotérone

Ingrédients non médicinaux :

Les autres ingrédients du comprimé sont les suivants : lactose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone, stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

RIVA-CYPROTERONE est offert sous forme de comprimé.

Chaque comprimé renferme 50 mg d'acétate de cyprotérone.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

Le traitement par RIVA-CYPROTERONE doit être prescrit et géré par un médecin qui a l'expérience du traitement du cancer de la prostate.

Les effets secondaires graves possibles de RIVA-CYPROTERONE comprennent les suivants :

- **atteinte hépatique et insuffisance hépatique**

AVANT le traitement par RIVA-CYPROTERONE adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien si vous présentez ou avez déjà présenté un des troubles suivants :

- caillots de sang
- trouble du foie
- dépression
- trouble respiratoire (essoufflement)
- diabète – votre médecin pourrait devoir modifier la dose du ou des antidiabétiques que vous prenez, ce qui exige une étroite surveillance pendant le traitement par RIVA-CYPROTERONE
- anémie – votre médecin mesurera vos globules rouges pendant le traitement
- antécédents de tumeurs bénignes au cerveau (méningiomes).

RIVA-CYPROTERONE peut réduire la fonction des glandes productrices d'hormones fixées aux reins (glandes surrénales).

Des tumeurs bénignes du cerveau (méningiomes simples et multiples) ont été signalées chez des patients traités à long terme par l'acétate de cyprotérone et, dans de très rares cas, après plusieurs mois de traitement du cancer de la prostate par l'acétate de cyprotérone.

RIVA-CYPROTERONE n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans ni avant la fin de la puberté, car il peut avoir un effet négatif sur la croissance et les fonctions de régulation hormonale chez les sujets impubères.

RIVA-CYPROTERONE n'est pas recommandé chez les femmes.

Selon l'analyse des résultats de plusieurs études menées il y a un certain temps, le traitement prolongé par l'acétate de cyprotérone après une orchietomie (ablation des testicules) et le traitement d'association prolongé par l'acétate de cyprotérone et un agoniste de la GnRH (classe de médicaments qui s'opposent à l'action des hormones sexuelles masculines) chez des patients atteints d'un cancer évolué de la prostate pourrait réduire la survie de cinq ans par rapport à la castration seule.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent interagir avec RIVA-CYPROTERONE comprennent :

- les statines (médicaments qui réduisent les taux de graisses dans le sang)
- le kétoconazole, l'itraconazole et le clotrimazole (contre les infections fongiques)
- le ritonavir (contre les infections virales)
- la rifampicine (contre la tuberculose)
- la phénytoïne (contre l'épilepsie)
- le millepertuis commun (herbe médicinale contre la dépression).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez la dose prescrite par le médecin.

Posologie habituelle

Comprimé RIVA-CYPROTERONE

De 200 à 300 mg par jour par voie orale en deux ou trois prises avec un liquide après les repas. La dose quotidienne maximale est de 300 mg. Après une orchietomie (ablation des testicules), on recommande une dose plus faible, soit de 2 à 4 comprimés (100 à 200 mg) par jour.

Surdosage

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Comprimé RIVA-CYPROTERONE

Ne prenez pas le comprimé RIVA-CYPROTERONE que vous avez oublié de prendre (ne doublez jamais la dose pour compenser un oubli). Prenez les comprimés suivants à l'heure habituelle.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, RIVA-CYPROTERONE peut avoir des effets secondaires. Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien pour avoir des renseignements sur les effets secondaires.

Si vous présentez un effet secondaire grave ou différent de ceux donnés ci-dessous, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Effets secondaires très fréquents :

- réduction de la pulsion sexuelle (libido)
- gonflement des seins, endolorissement des seins (gynécomastie)
- impuissance
- anomalie du sperme et faible nombre de spermatozoïdes, effets pouvant être réversibles après l'arrêt du traitement par RIVA-CYPROTERONE

Autres effets secondaires :

- chute des poils ou augmentation inhabituelle de la pousse des poils
- constipation ou diarrhée (selles molles)
- prise de poids
- fatigue et faiblesse
- essoufflement
- éruptions cutanées, cloques
- altération de la vue
- réduction de la pression sanguine
- augmentation du taux de sucre dans le sang
- dépression
- micro-embolie pulmonaire des solutions huileuses avec symptômes tels que toux, essoufflement (dyspnée) ou douleurs thoraciques
- réactions post-injection générales (réactions vaso-vagales) avec symptômes tels que malaise, transpiration accrue

(hyperhidrose), étourdissements, sensation de picotements (paresthésie) ou évanouissement (syncope).

Effets secondaires rares mais graves:

- toxicité hépatique : malaise général, fièvre, nausées, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons, coloration jaune de la peau et des yeux, selles claires, urines foncées
- hémorragie interne menaçant le pronostic vital (hémorragie intra-abdominale) : douleurs inhabituelles de la partie supérieure de l'abdomen qui ne disparaissent pas rapidement
- caillots de sang : enflure du mollet ou de la jambe (caillots de sang dans les jambes), douleur thoracique et essoufflement (caillots de sang dans les poumons), faiblesse soudaine, perte de la coordination, trouble de l'élocution (accident vasculaire cérébral ou caillots de sang dans le cerveau), cécité temporaire (caillots de sang dans les yeux)
- Une perte de substance osseuse (ostéoporose) et des tumeurs cérébrales bénignes (méningiome cérébral) ont été associées au traitement prolongé par RIVA-CYPROTERONE.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/ effet	Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou un pharmacien
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection	✓		
Toxicité hépatique (malaise général, fièvre, nausées, vomissements, perte d'appétit, démangeaisons de tout le corps, coloration jaune de la peau ou des yeux, selles claires, urines foncées), inflammation du foie (hépatite), insuffisance hépatique			✓
Baisse de libido	✓		
Inhibition réversible de la production de sperme	✓		
Enflure du mollet ou de la jambe, douleur thoracique, faiblesse soudaine			✓
Douleurs inhabituelles de la partie supérieure de l'abdomen qui ne disparaissent pas rapidement			✓

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par RIVA-CYPROTERONE, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne prenez pas RIVA-CYPROTERONE après la date de péremption qui figure sur l'emballage.

Il ne faut pas jeter les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Programme Canada Vigilance

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Composez sans frais le 1-866-234-2345
- Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :
 - par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont disponibles sur le site web de MedEffet^{MC} Canada : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Partenaires Médicaux Génériques

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable associée à l'emploi d'un produit de santé à Laboratoire Riva Inc. par :

- Téléphone : 1-800-363-7988
- La poste : Laboratoire Riva Inc.
660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4
Canada

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Laboratoire Riva Inc. ne donnent pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez d'abord avec un professionnel de la santé ou un pharmacien, puis avec Laboratoire Riva Inc. au numéro suivant : 1-800-363-7988

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, communiquez avec le commanditaire au numéro de téléphone mentionné ci-dessus.

Ce dépliant a été préparé par :

Laboratoire Riva Inc.

660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4
Canada

Dernière révision : Le 31 octobre 2012