

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr RIVA-CYPROTERONE

Comprimés d'acétate de cyprotérone

Comprimés dosés à 50 mg, voie orale

Antiandrogène

Laboratoire Riva Inc.
660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4
www.labriva.com

Date d'approbation initiale :
1 novembre 2012
Date de révision :
7 avril 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 262595

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	04/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	04/2022
7 MISES EN GARDE DE PRÉCAUTIONS - Carcinogénèse et mutagénèse	04/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	12
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	12
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	12
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.3 Interactions médicament-comportement	12

9.4	Interactions médicament-médicament	12
9.5	Interactions médicament-aliment	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	13
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	13
10	MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
10.1	Mode d’action.....	13
10.3	Pharmacocinétique	13
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	15
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	15
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	17
14.1	Plan et caractéristiques démographiques des études.....	17
14.2	Résultats des études	18
14.3	Études comparatives de biodisponibilité.....	22
15	MICROBIOLOGIE	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
17	MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN.....	27
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

- le traitement palliatif du cancer évolué de la prostate

2 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 [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Hépatopathie et dysfonctionnement hépatique
- 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)
- Présence ou antécédents de méningiomes
- Maladies cachectiques (sauf le cancer inopérable de la prostate)
- Grave dépression chronique
- Présence de processus thromboemboliques

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par 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 [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique – Hépatotoxicité](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 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.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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.

En raison de leurs propriétés pharmacocinétiques, RIVA-CYPROTERONE et l'acétate de cyprotérone injectable peuvent être interchangeables au cours du traitement prolongé. La dose peut être réduite en cas d'effets indésirables intolérables, mais elle doit être d'entre 2 et 6 comprimés (100 à 300 mg) par jour ou d'injections intramusculaires de 300 mg toutes les semaines ou toutes les deux semaines.

Remarque : RIVA-CYPROTERONE n'est disponible que sous forme de comprimé à 50 mg pour voie orale.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

5 SURDOSAGE

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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimé à 50 mg	Lactose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone et stéarate de magnésium.

RIVA-CYPROTERONE (acétate de cyprotérone) est offert en comprimés à 50 mg. Le comprimé est blanc ou légèrement jaunâtre, rond, plat, aux bords biseautés, portant sur une face l'inscription "50" dans un hexagone régulier, sur l'autre face une rainure. Le comprimé peut être séparé en deux parties égales.

Les comprimés RIVA-CYPROTERONE (acétate de cyprotérone) à 50 mg sont offerts en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 60 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) qui figure au début de la [PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ](#).

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 orchietomie : Selon une méta-analyse rétrospective, le traitement prolongé par acétate de cyprotérone après une orchietomie et le traitement d'association prolongé par 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.

Cancérogenèse et mutagenèse

On a montré que chez des rongeurs, l'acétate de cyprotérone pouvait déclencher et/ou favoriser la formation de tumeurs du foie. 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. Le risque de méningiomes croît en fonction de l'augmentation des doses cumulatives d'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. En cas de diagnostic de méningiome chez un patient traité par RIVA-CYPROTERONE, il faut cesser de façon permanente le traitement par des produits contenant de la cyprotérone, dont RIVA-CYPROTERONE. Les patients qui présentent ou ont déjà présenté un méningiome ne doivent pas être traités par RIVA-CYPROTERONE (voir [2 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 l'acétate de cyprotérone et des données précliniques ont aussi révélé que l'acétate de cyprotérone inhibait la glande surrénale (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

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 : RIVA-CYPROTERONE 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 RIVA-CYPROTERONE et régulièrement pendant le traitement.

Une surveillance médicale rigoureuse s'impose chez les patients qui souffrent de diabète, car pendant le traitement par RIVA-CYPROTERONE, 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 sanguin et lymphatique

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.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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 contre le 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 [2 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 de l'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.

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.

Fonctions mentale et psychique

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 de l'acétate de cyprotérone de 300 mg/jour. Il est plus susceptible de survenir en présence d'un dysfonctionnement pulmonaire préexistant.

Santé reproductive

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.

Appareil cutané

Le traitement RIVA-CYPROTERONE peut réduire la production de sébum, ce qui peut entraîner une sécheresse de la peau et une alopecie par plaques passagère.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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 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, RIVA-CYPROTERONE 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.

Appareil digestif : constipation, diarrhée, indigestion, anorexie, nausées, vomissements, ictère cholestasique, cirrhose du foie, coma hépatique, hépatite, hépatome, hépatomégalie, ictère, cancer du foie, insuffisance hépatique (pour de plus amples renseignements, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)), anomalies des tests hépatiques, nécrose hépatique, pancréatite, glossite.

Système sanguin et lymphatique : augmentation du fibrinogène, diminution de la prothrombine, thrombopénie, anémie (pour de plus amples renseignements, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système sanguin et lymphatique](#)), 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Cancérogenèse et mutagenèse](#)).

Appareil respiratoire : asthme, augmentation de la toux, dyspnée, hyperventilation, trouble respiratoire, essoufflement à l'effort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil respiratoire](#)), fibrose pulmonaire.

Appareil cutané : 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les données cliniques sur lesquelles se basent l'homologation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les données cliniques sur lesquelles se basent l'homologation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Les données cliniques sur lesquelles se basent l'homologation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Méningiome

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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'HMGCoA 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Ces renseignements ne sont pas disponibles.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

RIVA-CYPROTERONE 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.

10.3 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 15β -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.

Pharmacologie détaillée 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 fluorométrique 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.

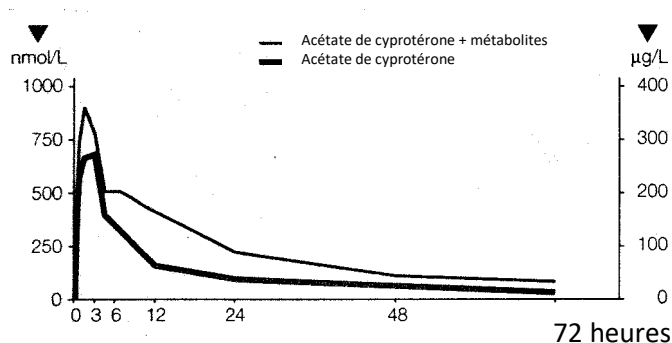
Pharmacocinétique

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 mcg/L) d'acétate de cyprotérone ou, si l'on tenait compte de la radioactivité des métabolites, de 960 nmol/L (= 400 mcg/L) d'équivalent d'acétate de cyprotérone.

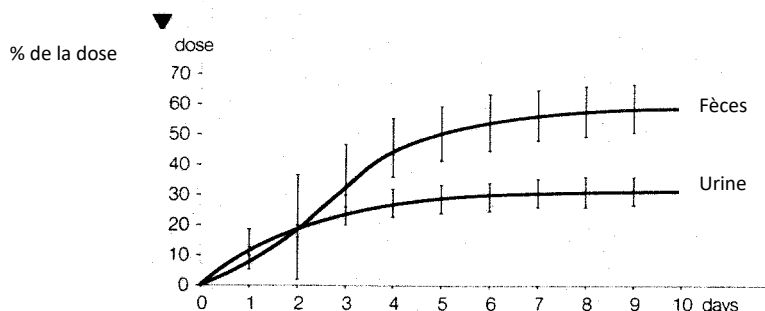
Les concentrations plasmatiques ont diminué rapidement dans les 24 heures suivant l'administration en raison d'une importante diffusion tissulaire. On a déterminé que la demi-vie plasmatique de l'acétate de cyprotérone était de 38 ± 5 heures (voir Figure 1).

Figure 1 : Rapport entre l'acétate de cyprotérone inchangé et la substance totale marquée au ¹⁴C (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 ¹⁴C



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).

Figure 2 : Élimination (% de la dose) après l'administration par voie orale de 50 mg d'acétate de cyprotérone marqué au ¹⁴C à des sujets de sexe masculin. Valeurs moyennes \pm écart type (n = 5)



11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C). Protéger de la lumière.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

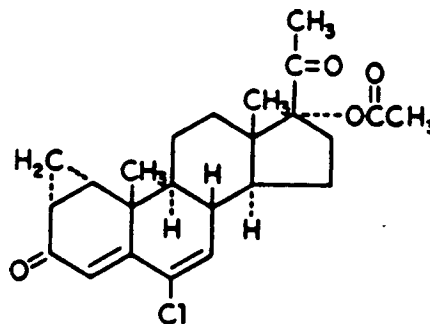
Il n'y a pas de directives de manipulation particulières pour RIVA-CYPROTERONE.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Acétate de cyprotérone
Nom chimique :	Acétate de 6-chloro-17 α -hydroxy-1 α , 2 α -méthylène-pregna-4,6-diène-3,20-dione
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₂₄ H ₂₉ ClO ₄ , 416,95 g/mol
Formule développée :	



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.
-------------------------------	---

14 ÉTUDES CLINIQUES

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 1 000 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).

14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études

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	1 082

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'acétate de cyprotérone, solution huileuse contenant 100 mg/mL d'acétate de cyprotérone, a été administré 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 orchietomie, la dose était en général réduite d'environ 50 %, soit de 100 à 200 mg par jour par voie orale ou d'une injection l'acétate de cyprotérone toutes les deux semaines.

Tableau 4 : Dose de l'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 à 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 orchietomie (Tableau 5).

Tableau 5 : Traitement concomitant

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

14.2 Résultats des études

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 orchietomie 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	Réponse de 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 évaluables qui n'avaient jamais été traités, mais chez seulement 13 % des patients évaluables résistants 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	Réponse des métastases		Nombre total de patients chez qui l'effet était positif
		Régression	Stabilisation	
Patients jamais traités	216	67 (31 %)	82 (39 %)	149 (70 %)
Patients résistants 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. En général, l'effet de 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 Tveter	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 évaluables (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 des 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 complètes ou partielles
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 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

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

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de type croisé avec permutation, à dose unique (1 x 50 mg) a été menée auprès de sujets volontaires sains et à jeun, hommes et femmes, dans le but de comparer la biodisponibilité de RIVA-CYPROTERONE (Laboratoire Riva Inc.) à celle d'ANDROCUR® (Bayer Inc., Canada). Le tableau qui suit présente un résumé des données de biodisponibilité provenant des 19 sujets qui ont complété l'étude.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Acétate de cyprotérone (1 x 50 mg)				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude¹	Référence²	Rapport des Moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
AUC_{0-72 h} (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}³ (h)	2,33 (1,00-6,00)	2,33 (1,50-3,33)	Sans objet	Sans objet

¹ RIVA-CYPROTERONE (acétate de cyprotérone) comprimé, 50 mg (Laboratoire Riva Inc.)

ANDROCUR® (acétate de cyprotérone) comprimé, 50 mg (Bayer Inc., Canada)

³ Exprimé uniquement en médiane (fourchette)

En raison de la longue demi-vie d'élimination de la cyprotérone, il n'est pas possible de calculer l'ASC_t et la T_{1/2} avec précision à partir des données obtenues dans le cadre de cette étude.

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour RIVA-CYPROTERONE.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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 12 : 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	> 6 000	> 5 000	> 4 000	-
Rat	> 4 000	1 500	1 000	-
Chien	> 3 000	-	-	> 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 13 : Études de toxicité chronique

Espèce animale	Posologie et durée du traitement	Mortalité et observations cliniques et de laboratoire	Autopsie et histopathologie
Rat 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
Rat 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.
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.

Espèce animale	Posologie et durée du traitement	Mortalité et observations cliniques et de laboratoire	Autopsie et histopathologie
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. Alopécie 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 cancérogenèse

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 préneoplasiques, 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 spermatogenèse, 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 14 : 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	<p>0,4 mg/kg : médicament sans effet sur la fertilité des générations P1 et F1.</p> <p>4 mg/kg : diminution significative du poids des animaux, mais aucune altération du développement pré- et postnatal.</p> <p>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.</p>

Pharmacologie détaillée 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 d'une à 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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN

1. ANDROCUR® (comprimés d'acétate de cyprotérone, 50 mg), présentation no. 245903, monographie de produit. Bayer Inc. 13 mai 2021.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RIVA-CYPROTERONE

Comprimés d'acétate de cyprotérone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **RIVA-CYPROTERONE**, et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **RIVA-CYPROTERONE** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

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

- atteinte hépatique et insuffisance hépatique

Pour quoi utilise-t-on RIVA-CYPROTERONE?

Le traitement par **RIVA-CYPROTERONE** est utilisé pour réduire la douleur chez les patients traités pour un cancer évolué de la prostate.

Comment RIVA-CYPROTERONE agit-il?

RIVA-CYPROTERONE contiennent un ingrédient médicinal appelé acétate de cyprotérone. Il s'agit d'un traitement antiandrogénique. Il bloque l'action des hormones sexuelles masculines (androgènes). Les androgènes favorisent la croissance du cancer de la prostate.

Quels sont les ingrédients de RIVA-CYPROTERONE?

Ingrédient médicinal : acétate de cyprotérone.

Ingrédients non médicinaux : lactose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone et stéarate de magnésium.

RIVA-CYPROTERONE se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

RIVA-CYPROTERONE se présente sous forme de comprimés contenant 50 mg d'acétate de cyprotérone.

N'utilisez pas RIVA-CYPROTERONE dans les cas suivants :

- 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;
- les deux syndromes entraînent une hausse de la bilirubine (pigment des globules rouges);

- 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 perte de poids ou une perte musculaire non désirée) 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).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir RIVA-CYPROTERONE, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- vous avez un problème respiratoire. Un essoufflement a été signalé chez des patients prenant 300 mg par jour de RIVA-CYPROTERONE;
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- vous présentez des caillots de sang. Des caillots de sang ont été signalés chez des patients prenant l'acétate de cyprotérone. Vous devez avertir votre médecin dans les cas suivants, puisque vous pourriez présenter un risque accru de formation de caillots de sang. Si vous avez :
 - des antécédents de caillots de sang, d'AVC ou de crise cardiaque;
 - un cancer;
 - une anomalie des globules rouges (anémie drépanocytaire);
 - un diabète grave qui a des effets sur votre circulation sanguine;
- vous présentez des problèmes de foie. Des problèmes de foie graves et mortels ont été signalés par suite d'un traitement par RIVA-CYPROTERONE. Votre médecin pourrait mener régulièrement des tests de la fonction hépatique avant et pendant le traitement afin de surveiller l'état de votre foie, et pourrait décider de mettre fin à votre traitement si nécessaire;
- vous souffrez ou avez des antécédents de dépression;
- vous souffrez de diabète. Votre médecin pourrait devoir modifier la dose du ou des antidiabétiques que vous prenez, puisque le traitement par RIVA-CYPROTERONE peut modifier votre glycémie. Avant et pendant le traitement, votre médecin vérifiera votre glycémie. Si vous êtes diabétique, une surveillance étroite est nécessaire durant le traitement;
- vous souffrez d'anémie. Votre médecin mesurera vos globules rouges pendant le traitement. L'anémie a rarement été signalée durant un traitement à long terme par l'acétate de cyprotérone;
- vous avez des antécédents de tumeurs bénignes au cerveau (méningiomes).

Autres mises en garde à connaître :

RIVA-CYPROTERONE n'est pas destiné :

- aux femmes;
- aux personnes de moins de 18 ans;
- aux garçons qui n'ont pas atteint la fin de la puberté. Son utilisation pourrait avoir des effets néfastes sur la croissance et les fonctions hormonales.

Consommation d'alcool :

La consommation d'alcool pendant le traitement par RIVA-CYPROTERONE peut avoir une incidence sur les effets du médicament. Il est recommandé d'éviter de consommer de l'alcool pendant le traitement.

Utilisation à la suite d'une orchectomie ou avec des agonistes de la GnRH

Votre espérance de vie peut être réduite suivant un traitement de longue durée par RIVA-CYPROTERONE si vous :

- avez subi une orchectomie (ablation des testicules); ou
- prenez un agoniste de la GnRH (une catégorie de médicaments qui agissent sur les hormones sexuelles masculines).

Le traitement à long terme chez les patients atteints d'un cancer évolué de la prostate peut réduire l'espérance de vie de 5 ans par rapport au traitement chirurgical par castration uniquement.

Conduite automobile et utilisation de machinerie

Vous pourriez vous sentir fatigué et faible durant le traitement. Attendez de savoir comment votre organisme réagit à RIVA-CYPROTERONE avant d'effectuer des tâches qui exigent une attention particulière.

Tumeurs au foie (bénignes et malignes)

L'utilisation de médicaments comme RIVA-CYPROTERONE a été très rarement associée à l'apparition de :

- tumeurs bénignes (non malignes) au foie; et
- certaines formes de cancer du foie (tumeurs malignes au foie).

Tumeurs bénignes au cerveau (ménigiomes)

Vous pourriez présenter un ménigiome si vous prenez un traitement prolongé par RIVA-CYPROTERONE. Des ménigiomes ont été rarement signalés chez des patients atteints d'un cancer de la prostate traités par RIVA-CYPROTERONE pour une courte durée. Le risque augmente particulièrement à la suite d'un traitement à long terme (plusieurs années) ou d'un traitement plus court, mais comportant des doses plus élevées (25 mg par jour ou plus). Si vous recevez un diagnostic de ménigiome, votre médecin mettra fin à votre traitement.

Syndrome de sevrage des antiandrogènes

Le traitement par RIVA-CYPROTERONE peut accroître le risque d'évolution du cancer de la prostate, plutôt que de le prévenir. Votre médecin mettra immédiatement fin à votre traitement et surveillera votre état pendant 6 à 8 semaines avant de procéder à d'autres traitements du cancer de la prostate.

Gonflement des tissus mammaires chez les hommes

Pendant le traitement, vous pourriez noter un gonflement de vos seins. Votre médecin peut réduire votre dose ou interrompre votre traitement après avoir évalué votre état.

Glandes surrénales

Vos glandes surrénales peuvent être supprimées pendant le traitement par RIVA-CYPROTERONE. Votre médecin vérifiera régulièrement le fonctionnement de vos glandes surrénales.

Nombre de spermatozoïdes

Le nombre de spermatozoïdes et la quantité de l'éjaculation sont réduits avec la prise de 50 à 300 mg de RIVA-CYPROTERONE par jour. Le nombre de spermatozoïdes et l'éjaculation reviennent habituellement à la normale après le traitement.

Peau

Le traitement par RIVA-CYPROTERONE peut causer les problèmes de peau suivants :

- Peau sèche
- Perte de cheveux irrégulière

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec RIVA-CYPROTERONE :

- 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).

Comment RIVA-CYPROTERONE s'administre-t-il?

- Prenez le médicament selon les directives de votre médecin. NE dépassez PAS la dose prescrite. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin.
- Ne réduisez pas la dose et ne cessez de prendre votre médicament que si votre médecin vous dit de le faire.

Dose habituelle chez l'adulte :

Comprimé RIVA-CYPROTERONE

La dose quotidienne initiale et d'entretien recommandée est la suivante : 200 à 300 mg (de 4 à 6 comprimés) en deux ou trois prises. Chaque dose doit être prise avec un liquide après les repas.

La dose quotidienne maximale est de : 300 mg.

Après une orchectomie (ablation des testicules), on recommande une dose de 100 à 200 mg (2 à 4 comprimés) par jour.

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de RIVA-CYPROTERONE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :**Comprimé de RIVA-CYPROTERONE**

Si vous avez oublié de prendre un comprimé RIVA-CYPROTERONE, ne compensez pas la dose manquée. Sautez la dose oubliée et continuez avec la prochaine dose prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RIVA-CYPROTERONE?

Lorsque vous prenez ou recevez RIVA-CYPROTERONE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires très fréquents :

- gonflement des seins, endolorissement des seins (gynécomastie)

Autres effets secondaires :

- constipation ou diarrhée (selles molles)
- dépression
- étourdissements
- fièvre ou frissons
- besoin fréquent d'uriner
- chute des poils ou augmentation inhabituelle de la pousse des poils
- maux de tête
- bouffées de chaleur
- indigestion
- nausées
- essoufflement
- éruptions cutanées, cloques
- décoloration de la peau
- fatigue et faiblesse
- gonflement anormal des bras, des mains, des jambes, des pieds, des chevilles et du visage
- vomissements
- altération de la vue
- prise ou perte de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection	✓		
Baisse de la libido	✓		
Inhibition réversible de la production de sperme	✓		
RARE			
Toxicité hépatique, inflammation du foie (hépatite), maladie du foie, insuffisance 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			✓
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)			✓
Hémorragie interne menaçant le pronostic vital (hémorragie digestive) : douleurs inhabituelles de la partie supérieure de l'abdomen qui ne disparaissent pas rapidement			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Ostéoporose (os minces et fragiles) : fractures, douleur, douleur dorsale qui s'aggrave en position debout ou à la marche		✓	
La micro-embolie pulmonaire des solutions huileuses (une solution huileuse atteint les poumons) : toux, essoufflement ou douleur thoracique		✓	
Réactions post-injection générales (réactions vasovagales) : malaise, transpiration accrue, étourdissements, sensation de picotements ou évanouissement		✓	
Hypotension (pression sanguine faible) : étourdissements, évanouissements, vertiges, vision floue, nausées, vomissements, fatigue (pouvant se produire au moment de se lever d'une position assise ou couchée)		✓	
Tumeurs bénignes au cerveau : maux de tête sourds et constants, crises épileptiques, déficits sensoriels (problèmes d'audition ou de vision, perte de la coordination ou de l'orientation spatiale), dysfonctionnement cognitif (difficulté de concentration, problèmes d'humeur ou de		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
personnalité) et augmentation de la pression intracrânienne (se manifeste par des nausées, maux de tête, œdème papillaire)			
Galactorrhée (production de lait) : écoulements mammaires dans un ou les deux seins, maux de tête, problèmes de vision		✓	
Grosseur bénigne (non cancéreuse) au sein : douleur, gonflement et/ou sensibilité du sein, irritation de la peau, douleur au mamelon, sensation de bosse à travers la peau ou le mamelon, rougeur ou desquamation du mamelon, et douleur ou rétraction du mamelon		✓	
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention d'eau, perte d'appétit, nausées, battements de cœur rapides ou irréguliers, capacité réduite à faire de l'exercice			✓
Réaction allergique : hypersensibilité, démangeaisons, éruptions cutanées, enflure, difficulté à respirer			✓
Asthme : difficulté à respirer et toux, serrement de poitrine, sifflement à la respiration			✓
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale haute, fièvre, battements de cœur rapides, nausées, vomissements, sensibilité à la palpation de l'abdomen		✓	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, battements de cœur irréguliers, teint pâle, essoufflement, faiblesse		✓	
Diabète ou augmentation du taux de sucre dans le sang : avec symptômes tels que soif excessive, production excessive d'urine, faim excessive, perte de poids inexplicable, mauvaise cicatrisation, infections		✓	
Thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes) : hématomes ou saignements plus longs que la normale lorsque vous vous blessez, fatigue et faiblesse		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver à température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C), à l'abri de la lumière.

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

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

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

Pour en savoir plus sur RIVA-CYPROTERONE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant (www.labriva.com) ou en appelant Laboratoire Riva Inc. au 1-800-363-7988.

Cette notice a été préparée par :

Laboratoire Riva Inc.
660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4
www.labriva.com

Dernière révision : 7 avril 2022