

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrCYPROTERONE**

Comprimés d'acétate de cyprotérone

Comprimés, 50 mg, voie orale

Norme-maison

Antiandrogène

AA PHARMA INC.  
1165 Creditstone Road, unité 1  
Vaughan, (Ontario)  
L4K 4N7  
[www.aapharma.ca/fr](http://www.aapharma.ca/fr)

Date d'approbation initiale :  
04 septembre 2002

Date de révision :  
20 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 269132

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

sans objet

## TABLEAU DES MATIÈRES

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

|  |    |
|--|----|
| <b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....   | 2  |
| <b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....  | 2  |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....  | 4  |
| <b>1 INDICATIONS</b> .....   | 4  |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....  | 4  |
| <b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....   | 4  |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....   | 4  |
| 4.1 Considérations posologiques .....  | 4  |
| 4.2 Posologie recommandée et modification posologique .....  | 5  |
| <b>5 SURDOSAGE</b> .....   | 5  |
| <b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....  | 5  |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....   | 6  |
| 7.1 Populations particulières.....   | 10 |
| 7.1.1 Femmes enceintes.....  | 10 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent.....  | 10 |
| 7.1.3 Enfants.....   | 10 |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....   | 10 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables .....   | 10 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....   | 12 |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés dans les essais cliniques .....   | 12 |
| 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : chimie clinique, données biochimiques et autres données quantitatives ..... | 12 |
| 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation du produit .....   | 12 |
| <b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....  | 12 |
| 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....  | 13 |
| 9.3 Interactions médicament-comportement .....   | 13 |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 9.4       | Interactions médicament-médicament .....                                 | 13        |
| 9.5       | Interactions médicament-aliment.....                                     | 13        |
| 9.6       | Interactions médicament-plante médicinale.....                           | 13        |
| 9.7       | Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....                     | 13        |
| <b>10</b> | <b>MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>                     | <b>13</b> |
| 10.1      | Mode d'action .....  | 13        |
| 10.3      | Pharmacocinétique .....  | 14        |
| <b>11</b> | <b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>                    | <b>16</b> |
| <b>12</b> | <b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>                  | <b>16</b> |
|           | <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>                    | <b>17</b> |
| <b>13</b> | <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>                               | <b>17</b> |
| <b>14</b> | <b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>   | <b>17</b> |
| 14.1      | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude..... | 17        |
| 14.2      | Résultats des études .....   | 19        |
| 14.3      | Études de biodisponibilité comparatives.....                             | 22        |
| <b>15</b> | <b>MICROBIOLOGIE.....</b>  | <b>23</b> |
| <b>16</b> | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>                                    | <b>23</b> |
| <b>17</b> | <b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>                          | <b>29</b> |
|           | <b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>             | <b>30</b> |

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

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. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, 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 CYPROTERONE doit être prescrit et pris en charge 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique – Hépatotoxicité](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

##### *Insuffisance hépatique*

CYPROTERONE 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 CYPROTERONE est administré à des insuffisants rénaux.

#### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

**Comprimés :** La dose initiale et d'entretien habituelle de CYPROTERONE 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 CYPROTERONE ni réduire la dose lorsqu'il y a rémission ou amélioration.

En raison de leurs propriétés pharmacocinétiques, la CYPROTERONE et l'acétate de cyprotérone (pour administration intraveineuse) sont interchangeables au cours du traitement prolongé. La dose peut être réduite en cas d'effets secondaires intolérables, mais elle doit être d'entre 2 et 6 comprimés (de 100 à 300 mg) par jour par voie orale ou de 300 mg en injection intramusculaire toutes les semaines ou toutes les deux semaines. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

**Remarque : 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 de CYPROTERONE 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, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme posologique /concentration/composition | Ingrédients non médicinaux  |
|-----------------------|--|---|
| Orale                 | Comprimé, 50 mg                              | croscarmellose sodique, silice colloïdale et stéarate de magnésium. |

Les comprimés CYPROTÉRONNE à 50 mg, sont blanc cassé, ronds, plats et à bords biseautés, et portent l'inscription « CYP » au-dessus de « 50 » sur un côté.

Les comprimés CYPROTÉRONNE sont offerts en bouteilles de 100 comprimés et en conditionnements unitaires de 60 et 100 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) qui figure au début de la [PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ](#).

### Généralités

**Consommation d'alcool :** L'alcool peut réduire l'effet antiandrogène de CYPROTÉRONNE 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 CYPROTÉRONNE.

**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 acétate de cyprotérone après soit une orchectomie soit le traitement d'association prolongé par CYPROTÉRONNE 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.

### Cancérogénicité 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 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 CYPROTÉRONNE, il faut cesser de façon permanente le traitement par des produits contenant de la cyprotérone, dont CYPROTÉRONNE. Les patients qui présentent ou ont déjà présenté un méningiome ne doivent pas être traités par CYPROTÉRONNE (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 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.

**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 sopeser les avantages de la réduction de la dose et les risques d'un effet thérapeutique insuffisant sur la tumeur.

### Endocrinologie 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 :** CYPROTÉRONNE 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 CYPROTÉRONNE et régulièrement pendant le traitement.

Une surveillance médicale rigoureuse s'impose chez les patients qui souffrent de diabète, car pendant le traitement par CYPROTÉRONNE, 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, CYPROTÉRONNE 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 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 a 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 avancées, le risque d'événements thromboemboliques est accru.

Le traitement par CYPROTÉRONNE 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 CYPROTÉRONNE.

### **Fonctions hépatique/biliaire/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 CYPROTÉRONNE. 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 CYPROTÉRONNE. Il faut évaluer avec soin les avantages et les risques si un médicament connu pour être hépatotoxique doit être utilisé en même temps que CYPROTÉRONNE.



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 CYPROTERONE. 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 essais 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 CYPROTERONE et régulièrement pendant le traitement.

Pendant le traitement par CYPROTERONE, il faut régulièrement mesurer les électrolytes sériques et effectuer 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 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.

### **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 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 acétate de cyprotérone, mais le lien entre ces spermatozoïdes et la fécondation anormale ou les malformations embryonnaires est inconnu.

## **Appareil cutané**

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

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

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

#### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

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

#### **7.1.3 Enfants**

CYPROTERONE n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans.

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 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 acétate de cyprotérone sont la toxicité hépatique, les tumeurs hépatiques bénignes et malignes pouvant entraîner une hémorragie intra-abdominale et les événements thromboemboliques.

Comme les autres antiandrogènes, CYPROTÉRONÉ 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/pancréatique](#)), anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique, 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 hématologique](#)), anémie hémolytique, anémie hypochrome, anémie normocytaire, 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, hémiparésie, 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 – Cancérogénicité 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, décoloration de la peau, 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 accrue 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 dans les essais 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 dans les essais 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 : chimie clinique, 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 du produit**

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 CYPROTERONE 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

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 :

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  $38 \pm 5$  heures.

#### Métabolisme :

Le principal métabolite retrouvé a été le  $15\beta$ -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 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 au départ de cortisol et de corticotrophine.

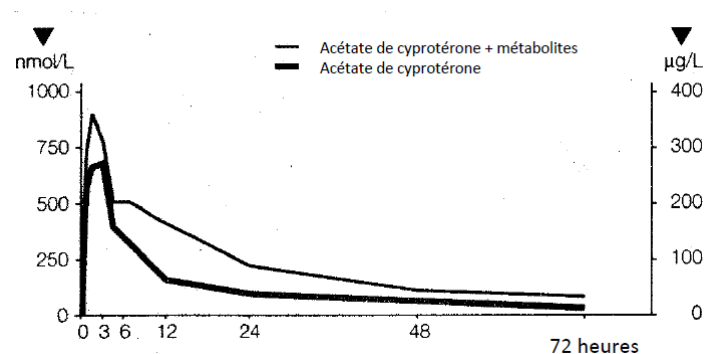
### Pharmacocinétique

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  $^{14}\text{C}$ .

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 (= 460 mcg/L) d'équivalent d'acétate de cyprotérone.

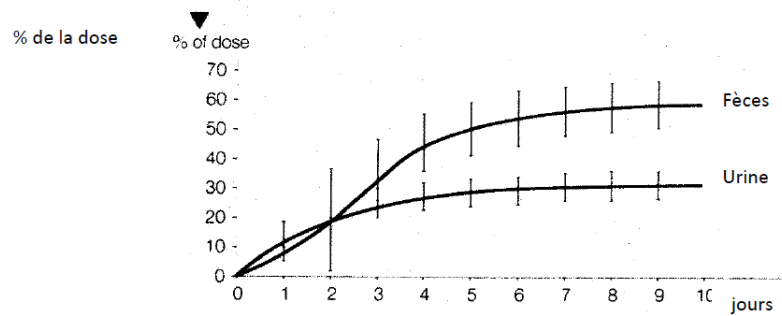
Les concentrations plasmatiques ont diminué rapidement dans les 24 heures suivant l'administration en raison d'une importante diffusion tissulaire. On a déterminé que la demi-vie plasmatique de l'acétate de cyprotérone était de  $38 \pm 5$  heures (voir [Figure 1](#)).

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



La demi-vie d'élimination de l'acétate de cyprotérone administré par voie orale a été de  $38 \pm 2$  heures. Après 10 jours,  $33 \pm 6$  % de la dose était retrouvée dans l'urine et  $60 \pm 8$  % 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  $^{14}\text{C}$  à des sujets de sexe masculin. Valeurs moyennes  $\pm$  écart type (n = 5)**



## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

CYPROTERONE doit être conservé à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation pour CYPROTERONE.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

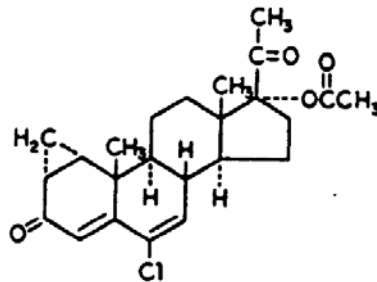
Nom propre : acétate de cyprotérone

Noms chimique : 1) 3'H-Cyclopropa[1,2]pregna-1,4,6-trien-3,20-dione, 17-(acétyloxy)-6-chloro-1,2-dihydro-, (1 $\beta$ ,2 $\beta$ )-;

2) Acétate de 6-chloro-1 $\beta$ ,2 $\beta$ -dihydro-17-hydroxy-3'H-cyclopropa[1,2]-pregna-1,4,6-trien-3,20-dione.

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>4</sub> et 416,94 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline inodore blanche ou presque blanche. Insoluble dans l'eau, extrêmement soluble dans le chloroforme, très soluble dans l'acétone et soluble dans le méthanol. Le point de fusion est d'environ 210 °C.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

Au total, 24 études ont été menées sur l'acétate de cyprotérone auprès de patients présentant un cancer avancé 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, en plus de l'important essai multicentrique comparatif mené par le European Cancer Oncology Group. Aux États-Unis, des essais cliniques ont été menés par les Drs Scott (Johns Hopkins Hospital, Baltimore) et Geller (Mercy Hospital & Medical Center, San Diego), de même que par les Drs Wein et Murphy (Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphie).

#### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

### **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 avancé) 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 acétate de cyprotérone. Un grand nombre de patients avaient reçu divers œstrogènes, mais ils avaient été réfractaires 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 172 patients ont reçu des injections d'acétate de cyprotérone, une solution huileuse contenant 100 mg/ml d'acétate de cyprotérone. Dans ce dernier cas, la dose standard était de 300 mg par voie intramusculaire une fois par semaine. 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. Chez les patients ayant subi une orchectomie, la dose quotidienne par voie orale a généralement été réduite d'environ 50 % pour atteindre une plage de 100 à 200 mg par jour, ou la fréquence des injections d'acétate de cyprotérone a été réduite à une fois toutes les 2 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                |

| Médicament                          | Voie d'administration | Dose              | Nombre de patients |
|-------------------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|
|                                     |                       | 250 mg/jour       | 135                |
|                                     |                       | 300 mg/jour       | 114                |
|                                     |                       | 100 à 300 mg/jour | 449                |
| injections d'acétate de cyprotérone | i.m                   | 300 mg/semaine    | 172                |

Seuls 32 patients (3 %) ont reçu un autre médicament en concomitance 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                |

## 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 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 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 évaluable qui n'avaient jamais été traités, mais chez seulement 13 % des patients évaluable 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**

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

**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 orchectomie. 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**

| <b>Réponses subjectives</b>                     |  |   |   |
|---|--|---|---|
| <b>Nombre de patients évaluables</b>            |  | <b>Nombre de cas d'amélioration<sup>a</sup></b> |   |
| 367   |  | 255 (70 %)                                      |   |
| <b>Réponses objectives (critères de l'ECOG)</b> |  |   |   |
| <b>Traitement</b>                               | <b>Groupe</b>                            | <b>Nombre de patients</b>                       | <b>Nombre de rémissions complètes ou partielles</b> |
| Acétate de cyprotérone                          | Patients jamais traités                  | 270   | 134 (50 %)  |
| Acétate de cyprotérone                          | Patients résistant à l'œstrogénothérapie | 77  | 31 (44 %)   |

| Réponses subjectives                     |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Nombre de patients évaluables            |   | Nombre de cas d'amélioration <sup>a</sup> |  |
| 367                                      |   | 255 (70 %)                                |  |
| Réponses objectives (critères de l'ECOG) |   |   |  |
| Traitement                               | Groupe  | Nombre de patients                        | Nombre de rémissions complètes ou partielles |
| Acétate de cyprotérone/<br>orchiectomie  | Patients jamais traités<br>et/ou résistant à<br>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 |
| Dr Mauermayer  | 58                 | C ou D | 2 à 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 à 5 ans         | 42/103 (41 %)          | 41 %              |
| Dr 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 de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative à l'insu, à répartition aléatoire, croisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes et à dose orale unique (1 x 50 mg) portant sur CYPROTÉRONNE en comprimés à 50 mg (AA PHARMA INC.) et ANDROCUR® en comprimés à 50 mg (Berlex Canada Inc.) a été menée chez des hommes adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 18 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

### RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Acétate de cyprotérone<br>(1 x 50 mg)<br>Moyenne géométrique<br>Moyenne arithmétique (CV %) |                                  |                                     |                                       |                                |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre   | Substance à l'essai <sup>1</sup> | Substance de référence <sup>2</sup> | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC <sub>0-72</sub><br>(ng·h/mL)  | 1 966,30<br>2 010,82 (21)        | 2 108,75<br>2 148,49 (18)           | 93,2                                  | 88,8 à 97,9                    |
| ASC <sub>i</sub><br>(ng·h/mL)   | 2 566,53<br>2 662,61 (27)        | 2 724,96<br>2 806,80 (24)           | 94,2                                  | 88,6 à 100,1                   |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)   | 103,16<br>106,85 (31)            | 128,68<br>134,07 (28)               | 80,2                                  | 70,6 à 91,1                    |
| T <sub>max</sub> <sup>3</sup><br>(h)  | 3,02 (61)                        | 2,50 (32)                           |                                       |                                |
| T <sub>½</sub> <sup>3</sup><br>(h)  | 37,60 (31)                       | 38,21 (26)                          |                                       |                                |

<sup>1</sup> CYPROTÉRONNE (acétate de cyprotérone), comprimés à 50 mg (AA PHARMA INC.).

<sup>2</sup> ANDROCUR® (acétate de cyprotérone), comprimés à 50 mg (Berlex Canada Inc.).

<sup>3</sup> Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour CYPROTÉRONNE.

## 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 DL<sub>50</sub> après une seule dose d'acétate de cyprotérone.

**Tableau 12 : DL<sub>50</sub> après une seule dose d'acétate de cyprotérone**

| Espèce animale | Voie orale (mg/kg) | Voie souscutanée (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 DL<sub>50</sub> 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 de doses répétées

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   |
|--------------------|---|---|---|
| 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.<br>50 et 250 mg/kg : diminution de 40 à 50 % de la prise de poids.<br>Augmentation de la SGPT à 10 et 250 mg/kg chez les | Augmentation liée à la dose du poids du foie.<br>Augmentation du poids de la thyroïde, sauf chez les mâles recevant la plus faible dose.<br>Diminution liée à la dose du poids des gonades, des glandes surrénales, de la |



| Espèce animale           | Posologie et durée du traitement                                     | Mortalité et observations cliniques et de laboratoire  | Autopsie et histopathologie   |
|--------------------------|--|--|---|
|                          |  | <p>mâles et à 50 mg/kg chez les femelles.</p> <p>Augmentation de l'azote uréique du sang à 50 et 250 mg/kg chez les mâles.</p> <p>Augmentation du cholestérol dans tous les groupes traités.</p>   | <p>prostate, des vésicules séminales et de l'utérus.</p> <p>Histopathologie : toxicité hépatique et rénale, moindre à 10 mg/kg et plus marquée à 50 et 250 mg/kg.</p> <p>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.</p> |
| Rat 60/<br>sexe/dose     | 0, 0,04, 0,4 et 2 mg/kg par voie orale pendant 104 semaines<br>Orale | <p>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.</p> <p>Diminution de la consommation d'aliments et raréfaction et perte des poils chez les mâles recevant la plus forte dose.</p> <p>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.</p> | <p>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.</p> <p>Hausse de l'incidence des néoplasmes mammaires (adénomes et adénocarcinomes).</p>   |
| Souris 50/<br>sexe/ dose | 0, 0,04, 0,4 et 2 mg/kg par voie orale pendant 105 semaines          | <p>Aucune mortalité liée à la dose. Raréfaction et perte des poils à 2 mg/kg.</p> <p>Légère réduction de la prise de poids à 2 mg/kg.</p>  | <p>Légère augmentation de l'incidence des masses et/ou nodules cutanés et de l'alopecie.</p> <p>Aucune lésion inflammatoire, dégénérative, proliférative et/ou néoplasique liée au médicament.</p>  |
| Beagle 4/<br>sexe/dose   | 0, 10, 32 et 100 mg/kg par voie orale pendant                        | <p>Aucune mortalité.</p> <p>Sécrétion lacrymale excessive, réflexe pupillaire retardé, conjonctivite bénigne, hyperémie des</p>  | <p>Diminution du poids des glandes surrénales, des testicules et de la prostate chez tous les animaux traités par l'acétate de cyprotérone.</p>   |

| Espèce animale                   | Posologie et durée du traitement                                     | Mortalité et observations cliniques et de laboratoire   | Autopsie et histopathologie  |
|----------------------------------|--|---|--|
|                                  | 55 semaines  | 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 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/<br>dose | 0, 0,04, 0,4 et 40 mg/kg par voie orale pendant 12 semaines<br>Orale | 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 cancérogénicité

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  $\gamma$ -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 13](#)).

### 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.

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

**Tableau 14 : Étude sur la fertilité et la reproduction**

| Espèce animale                          | Posologie et voie d'administration | Observations   |
|---|------------------------------------|--|
| Rats<br>24/sexe/dose<br>(2 générations) | 0, 0,4, 4,0 et<br>40 mg/kg Orale   | 0,4 mg/kg :<br>médicament sans effet sur la fertilité des générations P1 et F1.<br><br>4 mg/kg :<br>diminution significative du poids des animaux, mais aucune altération du développement pré- et postnatal.<br><br>40 mg/kg :<br>diminution de la consommation d'aliments et de la prise de poids. |

| Espèce animale | Posologie et voie d'administration | Observations   |
|----------------|------------------------------------|--|
|                |                                    | 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. |

## 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 gestation (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 <sup>14</sup>C 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 15 $\beta$ -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 PRODUIT DE SOUTIEN**

ANDROCUR® (acétate de cyprotérone comprimés à 50 mg), numéro de contrôle de la présentation : 245903, monographie de produit, Bayer Inc., (13 mai 2021)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### Pr CYPROTÉRONNE

#### Comprimés d'acétate de cyprotérone

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre **CYPROTÉRONNE** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **CYPROTÉRONNE**.

#### Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par CYPROTÉRONNE doit être prescrit et pris en charge par un médecin qui a l'expérience du traitement du cancer de la prostate. Le traitement par CYPROTÉRONNE peut causer les effets suivants :

- atteinte hépatique et insuffisance hépatique

#### Pourquoi CYPROTÉRONNE est-il utilisé?

Le traitement par CYPROTÉRONNE est utilisé pour réduire la douleur chez les patients traités pour un cancer avancé de la prostate.

#### Comment CYPROTÉRONNE agit-il?

CYPROTÉRONNE contient 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 CYPROTÉRONNE?

Ingrédients médicinaux : acétate de cyprotérone

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

#### CYPROTÉRONNE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés, 50 mg

#### N'utilisez pas CYPROTÉRONNE dans les cas suivants :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'acétate de cyprotérone ou à l'un des autres ingrédients de CYPROTÉRONÉ;
- vous présentez une maladie du foie ou une réduction de la fonction hépatique;
- vous souffrez du syndrome 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 CYPROTÉRONÉ, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez un problème respiratoire. Un essoufflement a été signalé chez des patients prenant 300 mg par jour de CYPROTÉRONÉ;
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque;
- vous présentez des caillots de sang. Des caillots de sang ont été signalés chez des patients prenant CYPROTÉRONÉ. 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 à la suite d'un traitement par CYPROTÉRONÉ. Votre médecin pourrait réaliser 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 des antidiabétiques que vous prenez, puisque le traitement par CYPROTÉRONÉ 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 CYPROTÉRONNE;
- vous avez des antécédents de tumeurs bénignes au cerveau (méningiomes).

### **Autres mises en garde**

CYPROTÉRONNE ne doit pas être utilisé chez :

- les femmes;
- les personnes de moins de 18 ans;
- les 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 CYPROTÉRONNE 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 gonadolibérine**

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

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

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

### **Conduite et utilisation de machines :**

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

### **Tumeurs au foie (bénignes et malignes)**

L'utilisation de médicaments comme CYPROTÉRONNE 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 (méningiomes)**

Vous pourriez présenter un méningiome si vous prenez un traitement prolongé par CYPROTÉRONÉ. Des méningiomes ont été rarement signalés chez des patients atteints d'un cancer de la prostate traités par CYPROTÉRONÉ 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 méningiome, votre médecin mettra fin à votre traitement.

### **Syndrome de sevrage des antiandrogènes**

Le traitement par CYPROTÉRONÉ 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 contre le 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**

Le traitement par CYPROTÉRONÉ peut inhiber l'action des glandes surrénales. 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 CYPROTÉRONÉ par jour. Le nombre de spermatozoïdes et l'éjaculation reviennent habituellement à la normale après l'arrêt du traitement.

### **Peau**

Le traitement par CYPROTÉRONÉ peut causer les problèmes de peau suivants :

- Peau sèche
- Perte de cheveux/poils en plaques

**Veillez indiquer à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec CYPROTÉRONÉ :**

- 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 (herbe médicinale contre la dépression)

### **Comment prendre CYPROTÉRONÉ ?**

- 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.

### **Posologie habituelle chez l'adulte :**

#### **Comprimé CYPROTÉRONÉ**

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.

La dose quotidienne recommandée après une orchectomie (ablation des testicules) est la suivante : 100 à 200 mg (de 2 à 4 comprimés).

### **Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CYPROTÉRONÉ, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

#### **Comprimé CYPROTÉRONÉ**

Si vous avez sauté une dose de CYPROTÉRONÉ (en comprimé), vous n'avez pas besoin de compenser la dose oubliée. Sautez la dose oubliée et continuez avec la prochaine dose prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps.

### **Quels sont les effets secondaires possibles de CYPROTÉRONÉ ?**

Les effets secondaires possibles de CYPROTERONE ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, informez-en 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
- changement de la vision
- prise ou perte de poids

| <b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b> |   |                          |  |
|---|---|--------------------------|--|
| <b>Symptôme /effet</b>                                | <b>Consultez votre professionnel de la santé.</b> |                          | <b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b> |
|   | <b>Seulement si l'effet est grave</b>             | <b>Dans tous les cas</b> |  |
| <b>TRÈS FRÉQUENT</b>                                  |   |                          |  |
| Incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection     | √   |                          |  |
| Baisse de la libido                                   | √   |                          |  |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |  |                   |   |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme /effet  | Consultez votre professionnel de la santé. |                   | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Seulement si l'effet est grave             | Dans tous les cas |   |
| Inhibition réversible de la production de sperme   | √  |                   |   |
| <b>RARE</b>  |  |                   |   |
| 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 intra-abdominale) : douleurs inhabituelles de la partie supérieure de l'abdomen qui ne disparaissent pas rapidement   |  |                   | √   |
| <b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>  |  |                   |   |
| Ostéoporose (os minces et fragiles) : fractures, douleur, douleur dorsale qui s'aggrave en position debout ou lors de la marche  |  | √                 |   |
| Micro-embolie pulmonaire des solutions huileuses (une solution huileuse atteint les  |  | √                 |   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |  |                   |   |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme /effet  | Consultez votre professionnel de la santé. |                   | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Seulement si l'effet est grave             | Dans tous les cas |   |
| poumons) : toux, essoufflement ou douleur thoracique   |  |                   |   |
| Réactions post-injection générales (réactions vaso-vagales) : malaise, transpiration accrue, étourdissements, sensation de picotements ou évanouissement   |  | √                 |   |
| Hypotension (faible tension artérielle) : 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 personnalité) et augmentation de la pression intracrânienne (se manifeste par des nausées, des maux de tête, un 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   |  | √                 |   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |  |                   |   |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme /effet  | Consultez votre professionnel de la santé. |                   | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|  | Seulement si l'effet est grave             | Dans tous les cas |   |
| 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, oppression thoracique, respiration sifflante ou sifflement lors de 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   |  | √                 |   |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre  |  |                   |   |
|---|--|-------------------|---|
| Symptôme /effet   | Consultez votre professionnel de la santé. |                   | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
|   | Seulement si l'effet est grave             | Dans tous les cas |   |
| poids inexplicée, mauvaise cicatrisation, infections  |  |                   |   |
| Thrombopénie (faible nombre de plaquettes) : hématomes (bleus) ou saignements plus longs que la normale lorsque vous vous blessez, fatigue et faiblesse |  | √                 |   |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre 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 :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produitssante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

Conservez CYPROTÉRONNE à une température de 15 à 30 °C.

Ne prenez pas CYPROTÉRONNE après la date de péremption qui figure sur l'emballage.

Ne jetez pas les médicaments dans l'évier, la toilette ou les ordures ménagères. Consultez votre pharmacien sur la façon d'éliminer adéquatement les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur CYPROTERONE :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA Pharma Inc., 1165 Creditstone Road, unité n° 1, Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Dernière révision : 20 janvier 2023