

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ANANDRON 50 mg, comprimé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Nilutamide.....50 mg
Pour un comprimé de 130 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Cancer de la prostate métastasé en co-prescription avec la castration chirurgicale ou chimique, l'efficacité s'observant chez les patients non traités antérieurement (moins de 10% de réponses lorsqu'une première thérapeutique hormonale a été tentée et s'est avérée inefficace ou dépassée).

4.2. Posologie et mode d'administration

- Le traitement par le nilutamide doit être débuté dès la castration, qu'elle soit médicale ou chirurgicale.
- Traitement d'attaque : 300 mg/j durant 4 semaines.
- Traitement d'entretien : 150 mg/jour.

La dose quotidienne peut être indifféremment absorbée en 1 ou plusieurs prises.

Le passage au traitement d'entretien peut être plus précoce en cas de survenue d'effets indésirables, en particulier digestifs.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au nilutamide ou à l'un de ses composants.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Antécédent d'atteinte hépatique lié à la prise de nilutamide.
- Insuffisance respiratoire sévère.

En raison de son indication, Anandron n'est pas indiqué chez les femmes ou les enfants.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

Un contrôle des transaminases doit être pratiqué avant la mise en route du traitement. Le malade sera informé de la nécessité d'avertir immédiatement le médecin traitant en cas d'apparition de symptômes ou de signes pouvant faire suspecter une atteinte hépatique (voir rubrique 4.4).

Ce contrôle devra être répété périodiquement lors des bilans de contrôle ultérieurs. Une élévation de l'activité sérique des transaminases au delà de 3 fois la limite supérieure de la normale doit faire arrêter le traitement.

Chez l'insuffisant respiratoire, toute aggravation de la dyspnée doit faire interrompre le traitement et une radiographie pulmonaire doit être pratiquée.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi :

- **Avant traitement :**

La fonction hépatique et l'état respiratoire du malade doivent être évalués et le malade sera informé de la nécessité de signaler tout signe clinique faisant suspecter une atteinte hépatique ou respiratoire.

- **En cours de traitement :**

En cas d'apparition d'une dyspnée, interrompre le traitement et faire pratiquer une radiographie pulmonaire. La découverte d'une pneumopathie interstitielle doit faire arrêter définitivement le traitement.

La survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë nécessite en outre une prise en charge immédiate dans une unité spécialisée pour exploration et traitement.

L'administration de corticoïdes peut être envisagée chez les patients ayant des gaz du sang fortement perturbés.

En cas de signes cliniques faisant suspecter une hépatite (nausées ou vomissements, douleurs abdominales, ictère ou urines foncées, prurit, asthénie, anorexie, syndrome pseudo-grippal), il est recommandé de faire doser immédiatement les transaminases.

Une élévation des transaminases supérieure à 3 fois la limite supérieure à la normale doit faire définitivement interrompre le traitement.

La prise d'alcool doit être évitée si des manifestations d'intolérance telles que malaise et bouffées vasomotrices apparaissent.

Le syndrome de sevrage aux Antiandrogènes : Chez les patients ayant progressé sous traitement par un anti-androgène, l'arrêt de l'antiandrogène peut provoquer un syndrome de sevrage. Dans un sous-groupe de patients, l'arrêt du traitement anti-androgène diminue les valeurs du PSA et améliore l'état clinique ; cependant le mécanisme n'est pas clairement défini et on ne sait pas si cela se traduit par une survie prolongée.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le nilutamide, en agissant peut-être sur certains mécanismes enzymatiques microsomaux, peut réduire le métabolisme hépatique de certaines substances telles que : antivitamines K, phénytoïne, propranolol, chlordiazépoxide, diazépam et théophylline, dont l'élimination peut ainsi être retardée et les taux sanguins augmentés.

La posologie de ces médicaments, ou d'autres ayant un métabolisme semblable, peut nécessiter un ajustement lorsqu'ils sont coadministrés avec le nilutamide.

En cas de traitement conjoint par les antivitamines K, il est recommandé de contrôler attentivement la coagulation (taux de prothrombine, INR) et de réduire, le cas échéant, la posologie des antivitamines K durant le traitement par le nilutamide.

Une intolérance à l'alcool peut apparaître pendant le traitement par le nilutamide (malaise et bouffées vasomotrices).

4.6. Grossesse et allaitement

Sans objet compte-tenu de l'indication de l'Anandron (cancer de la prostate métastatique).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée, chez les conducteurs de véhicules et chez les utilisateurs de machines, sur les possibilités de troubles oculaires et d'effet antabuse (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables rapportés ci-dessous sont classées comme très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) ou indéterminé (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

- Affections oculaires :

Très fréquents

Troubles de l'accommodation à l'obscurité et de la vision des couleurs (environ 25% des malades traités), nécessitant rarement l'arrêt du traitement.

Ces troubles, qui peuvent diminuer malgré la poursuite du traitement, sont peu graves et toujours réversibles à l'arrêt du traitement. Ils peuvent être améliorés par le port de verres teintés.

Fréquents

Cécité nocturne

- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquents

Des cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés avec une incidence de 1 à 2 % au cours des essais cliniques. L'apparition survient habituellement au cours des 3 premiers mois de traitement. Typiquement, les patients présentent une dyspnée progressive parfois accompagnée de toux, de douleurs thoraciques et/ou de fièvre. La radiographie pulmonaire montre des anomalies interstitielles ou alvéolo-interstitielles.

Très rares

La pneumopathie s'installe brutalement avec une insuffisance respiratoire aiguë ou évolue vers une insuffisance respiratoire aiguë (voir rubrique 4.4).

Un arrêt précoce de l'Anandron, avec ou sans corticothérapie, entraîne habituellement la régression des symptômes.

- Affections hépatobiliaires :

Très fréquents

Augmentation des transaminases pouvant être transitoire.

Rares

Possibilité d'hépatite cytolytique ou mixte, exceptionnellement hépatite fulminante (voir rubrique 4.4). Ces atteintes surviennent principalement pendant les 6 premiers mois de traitement.

- Atteintes de la peau et des tissus sous-cutanés :

Fréquents

Hypersudation, alopécie.

- Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très rares

Anémie aplasique

- Affections gastro-intestinales :

Très fréquents

Nausées, vomissements.

- Affections du système de reproduction et des seins :
Très fréquents
Impuissance.

Fréquence indéterminée
Gynécomastie.

- Affections psychiatriques :
Très fréquents
Baisse de la libido
- Affections vasculaires :
Très fréquents
Bouffées de chaleur.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Fréquents
Intolérance à l'alcool : Malaise avec bouffées vasomotrices

4.9. Surdosage

L'absorption de doses supérieures à 300 mg/j peut entraîner des effets secondaires tels que troubles digestifs (nausées et vomissements) et/ou, vertiges qui cèdent en arrêtant ou réduisant la prise.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIHORMONES, code ATC : L02BB02.

Le nilutamide est un anti-androgène spécifique non stéroïdien, sans action sur les récepteurs stéroïdiens (estrogène, progestérone, minéralo et glucocorticoïdes) et donc dépourvu de toute autre activité hormonale ou anti-hormonale.

In vitro, il se fixe au récepteur androgène, empêchant ainsi les androgènes de se lier à lui.

In vivo, grâce à sa biodisponibilité et à sa cinétique, il interagit de manière permanente avec ce récepteur sans effet androgène (peu de translocation nucléaire). Cela se traduit par une activité anti-androgène périphérique complète lorsqu'est associée une castration chirurgicale ou chimique (par analogue de la LH-RH) avec comme conséquences :

- inhibition des effets des androgènes d'origine surrénalienne (dont la sécrétion est conservée quel que soit le mode de castration) ;
- inhibition des effets potentiels de l'augmentation de la testostérone entraînée par un analogue de la LH-RH, dans les premiers jours du traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration unique :

- le nilutamide est rapidement et totalement absorbé ;
- le produit circulant est essentiellement du produit inchangé ;
- la demi-vie d'élimination est en moyenne de 56 heures chez les patients ;
- le nilutamide est fixé à 80-84% sur les protéines plasmatiques par une liaison non saturable, à des concentrations comprises entre 0,32 et 32,1 mg/l ; dans le sang total, il est fixé à 36% sur les érythrocytes ;

- le produit est essentiellement éliminé par voie urinaire sous forme de métabolites glucuro et/ou sulfoconjugués, la proportion de produit inchangé dans les urines est négligeable ;
- les études du métabolisme chez l'homme montrent que le nilutamide est lentement mais presque totalement biotransformé. 5 métabolites ont été identifiés dans les urines dont les plus importants sont les dérivés aminés et hydroxyméthylé.

Après administration répétée chez le malade :

- l'état stable est atteint en 2 semaines sans qu'on observe par la suite d'accumulation ;
- les concentrations plasmatiques observées à l'équilibre sont proportionnelles aux doses, indépendantes de la créatininémie et indépendantes du nombre de prises par jour à dose quotidienne constante.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, lactose, polyvidone excipient, docusate de sodium, stéarate de magnésium, talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

45 ou 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC - Aluminium)
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

sanofi-aventis france
1-13, boulevard Romain Rolland
75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 328 826.6 : 45 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC - Aluminium).
- 328 827.2 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC - Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Juillet 1986 / Août 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Décembre 2013/V1

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

LISTE 1