

## VIDAL 2012 Médicaments

Mise à jour du 25/10/2012

# \*ZYTIGA® abiratéronne acétate

[Formes et présentations](#) | [Composition](#) | [Indications](#) | [Posologie et mode d'administration](#) | [Contre-indications](#) | [Mises en garde et précautions d'emploi](#) | [Interactions](#) | [Fertilité/grossesse/allaitement](#) | [Conduite et utilisation de machines](#) | [Effets indésirables](#) | [Surdosage](#) | [Pharmacodynamie](#) | [Pharmacocinétique](#) | [Sécurité préclinique](#) | [Modalités de conservation](#) | [Modalités manipulation/élimination](#) | [Prescription/délivrance/prise en charge](#)

## FORMES et PRÉSENTATIONS [\(début page\)](#)

Comprimé à 250 mg (ovale, avec « AA250 » gravé sur une face ; blanc à blanc cassé) : Flacon de 120, muni d'un bouchon sécurité enfant, boîte unitaire.

## COMPOSITION [\(début page\)](#)

	<i>p cp</i>
Abiratéronne acétate (DCI)	250 mg

*Excipients* : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone (K 29/K 32), laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Teneur en lactose : 189 mg/cp.

Teneur en sodium : 6,8 mg/cp.

## DC INDICATIONS [\(début page\)](#)

Zytiga est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

## DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION [\(début page\)](#)

### Posologie :

La dose recommandée est de 1000 mg (4 comprimés de 250 mg) en une seule prise quotidienne et ne doit pas être administrée avec de la nourriture (cf Mode d'administration). La prise des comprimés avec la nourriture augmente l'exposition systémique à l'abiratéronne (cf Interactions, Pharmacocinétique).

Zytiga doit être pris avec de faibles doses de prednisone ou de prednisolone. La dose quotidienne recommandée de prednisone ou de prednisolone est de 10 mg.

Les taux de transaminases sériques doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement puis tous les mois ensuite. La tension artérielle, le taux de potassium sérique et la rétention hydrique doivent être surveillés mensuellement (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

En cas d'oubli d'une dose quotidienne de Zytiga, de prednisone ou de prednisolone, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle.

#### *Hépatotoxicité :*

Chez les patients développant une hépatotoxicité au cours du traitement (augmentation de l'alanine aminotransférase [ALAT] de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN]), le traitement doit être interrompu immédiatement (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Après le retour des tests fonctionnels hépatiques à leurs valeurs initiales, la reprise du traitement, peut être effectuée à une dose réduite de 500 mg (2 comprimés) une fois par jour. Chez les patients pour qui le traitement a été réintroduit, les taux de transaminases sériques doivent être surveillés au minimum toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois puis tous les mois ensuite. Si l'hépatotoxicité réapparaît à la dose réduite de 500 mg par jour, le traitement doit être arrêté.

Si les patients développent une hépatotoxicité sévère (ALAT 20 fois supérieurs à la LSN) à un moment quelconque au cours du traitement, celui-ci doit être arrêté et ne doit pas être réintroduit chez ces patients.

#### *Insuffisance hépatique :*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère préexistante, classe A de Child-Pugh.

En cas d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), on observe une augmentation de l'exposition systémique à l'abiratérone d'environ 4 fois suite à l'administration de 1000 mg en dose unique d'acétate d'abiratérone (cf Pharmacocinétique). Il n'existe pas de données sur la sécurité et l'efficacité clinique suite à l'administration de doses répétées d'acétate d'abiratérone chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh classe B ou C). Aucun ajustement posologique ne peut être prévu et Zytiga doit être évité chez ces patients.

#### *Insuffisance rénale :*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (cf Pharmacocinétique). Cependant, il n'existe pas d'expérience clinique chez les patients présentant à la fois un cancer de la prostate et une insuffisance rénale sévère. La prudence est recommandée chez ces patients (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

#### *Population pédiatrique :*

L'utilisation de ce médicament dans la population pédiatrique n'est pas justifiée en raison de l'absence de cancer de la prostate chez les enfants et les adolescents.

#### **Mode d'administration :**

Zytiga doit être pris au moins 2 heures après avoir mangé et aucune nourriture ne doit être consommée pendant au moins 1 heure après avoir pris les comprimés. Ceux-ci doivent être avalés en entier avec de l'eau.

## **DC** CONTRE-INDICATIONS (début page)

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

## **DC** MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (début page)

*Hypertension artérielle, hypokaliémie et rétention hydrique dues à un excès de minéralocorticoïdes :*

Les patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée, d'une maladie cardiaque cliniquement significative, telle qu'un infarctus du myocarde ou des événements thrombotiques artériels dans les 6 mois précédents, un angor sévère ou instable, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association (NYHA) ou avec une mesure de la fraction d'éjection cardiaque < 50 % ont été exclus de l'étude de phase 3 menée avec Zytiga. Zytiga doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire. La sécurité d'emploi chez les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50 % ou atteints d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA n'a pas été établie. Avant de commencer le traitement, toute hypertension doit être contrôlée et toute hypokaliémie corrigée.

Zytiga peut entraîner une hypertension artérielle, une hypokaliémie et une rétention hydrique (cf Effets indésirables) en raison de l'augmentation du taux de minéralocorticoïdes secondaire à l'inhibition du CYP17 (cf Pharmacodynamie). L'administration concomitante d'un corticoïde réduit la stimulation de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), entraînant une baisse de l'incidence et de la gravité de ces effets indésirables. La prudence est recommandée lors du traitement des patients présentant des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par une augmentation de la pression artérielle, par une hypokaliémie (par exemple, ceux traités par des glucosides cardiotoniques), par une rétention hydrique (par exemple, ceux présentant une insuffisance cardiaque), un angor sévère ou instable, un infarctus récent ou une arythmie ventriculaire et ceux avec une insuffisance rénale sévère. La tension artérielle, le taux de potassium sérique et la rétention hydrique doivent être surveillés avant le traitement puis au moins une fois par mois.

*Hépatotoxicité :*

Des élévations marquées du taux d'enzymes hépatiques entraînant l'arrêt du traitement ou une modification de la dose sont survenues lors des études cliniques contrôlées (cf Effets indésirables). Les taux de transaminases sériques doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement puis tous les mois. En cas d'apparition de symptômes cliniques ou de signes révélant le développement d'une hépatotoxicité, les transaminases sériques, en particulier les ALAT, doivent être dosées immédiatement. Si au cours du traitement les ALAT augmentent de plus de 5 fois par rapport à la LSN, le traitement doit être immédiatement interrompu et les fonctions hépatiques étroitement surveillées. La reprise du traitement pourra se faire uniquement après le retour des tests fonctionnels hépatiques à leurs valeurs initiales et à doses réduites (cf Posologie et Mode d'administration).

Si les patients développent une hépatotoxicité sévère, (ALAT 20 fois supérieurs à la LSN) à un moment quelconque au cours du traitement, celui-ci devra être arrêté et ne sera pas réintroduit chez ces patients.

Les patients présentant une hépatite virale active ou symptomatique ont été exclus des essais cliniques ; il n'y a donc pas de données relatives à l'utilisation de Zytiga dans cette population.

#### *Sevrage des corticoïdes et prise en charge des situations de stress :*

La prudence est recommandée et une surveillance de l'insuffisance corticosurrénale doit être mise en place en cas d'arrêt de l'administration de la prednisone ou de la prednisolone. En cas de poursuite de l'administration de Zytiga après sevrage des corticoïdes, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler les symptômes d'un surdosage en minéralocorticoïdes (cf les informations ci-dessus). Chez les patients sous prednisone ou prednisolone sujets à un stress inhabituel, une augmentation de la dose de corticoïdes avant, pendant et après la période de stress peut être indiquée.

#### *Densité osseuse :*

Une diminution de la densité osseuse peut survenir chez les hommes avec un cancer métastatique avancé de la prostate (cancer de la prostate résistant à la castration). L'utilisation de Zytiga en association avec un glucocorticoïde peut augmenter cet effet.

#### *Utilisation précédente de kétoconazole :*

Des taux de réponse plus faibles peuvent être attendus chez les patients qui ont été traités précédemment par du kétoconazole pour leur cancer de la prostate.

#### *Intolérance aux excipients :*

Ce médicament contient du lactose. Les patients atteints d'affections héréditaires rares telles qu'intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp, ou malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament. Ce médicament contient notamment plus de 1 mmol (soit 27,2 mg) de sodium par dose de 4 comprimés. Cela doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

## **DC INTERACTIONS** (début page)

### **Interactions médicamenteuses :**

L'administration avec la nourriture augmente de façon significative l'absorption de l'acétate d'abiratéronne. L'efficacité et la sécurité d'emploi de Zytiga administré avec de la nourriture n'ont pas été établies. Zytiga ne doit pas être pris avec de la nourriture (cf Posologie et Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Dans une étude visant à déterminer les effets de l'acétate d'abiratéronne (+ prednisone) sur une dose unique de dextrométhorphanne comme substrat du CYP2D6, l'exposition systémique (ASC) du dextrométhorphanne a été augmentée d'environ 2,9 fois. Une augmentation de l'ASC<sub>24</sub> du dextrométhorphanne, métabolite actif du dextrométhorphanne, d'environ 33 % a été observée.

La prudence est recommandée lors de l'administration de Zytiga avec des médicaments activés ou métabolisés par le CYP2D6, en particulier ceux ayant une marge thérapeutique étroite. Une diminution de la dose des médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP2D6 doit être envisagée. Des exemples de médicaments métabolisés par le CYP2D6 incluent métoprolol, propranolol, désipramine, venlafaxine, halopéridol, rispéridone, propafénone, flécaïnide, codéine, oxycodone et tramadol (les 3 derniers médicaments nécessitant le CYP2D6 pour la formation de leurs métabolites actifs analgésiques).

D'après les données in vitro, Zytiga est un inhibiteur du CYP2C8, enzyme hépatique

participant au métabolisme des médicaments. Le paclitaxel et le répaglinide sont des exemples de médicaments métabolisés par le CYP2C8. Il n'y a pas de données cliniques concernant l'utilisation de Zytiga en association avec des médicaments substrats du CYP2C8. D'après les données in vitro, Zytiga est un substrat du CYP3A4. Les effets des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine, l'atazanavir, la néfazodone, le saquinavir, la télithromycine, le ritonavir, l'indinavir, le nelfinavir, le voriconazole) ou des inducteurs du CYP3A4 (comme par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, la rifabutine, la rifapentine, le phénobarbital) sur la pharmacocinétique de l'abiratérone n'ont pas été évalués in vivo. Les inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP3A4 sont à éviter ou à utiliser avec précaution au cours du traitement.

## **DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT** (début page)

### **Femmes en âge de procréer :**

Il n'y a pas de donnée dans l'espèce humaine sur l'utilisation de Zytiga lors de la grossesse et ce médicament ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer. L'utilisation maternelle d'un inhibiteur du CYP17 peut entraîner une modification des taux hormonaux qui peuvent affecter le développement du fœtus (cf Sécurité préclinique).

### **Contraception chez les hommes et les femmes :**

La présence de l'abiratérone ou de ses métabolites dans le sperme n'est pas connue. L'utilisation d'un préservatif est nécessaire en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte. L'utilisation d'un préservatif associée à une autre méthode de contraception efficace est nécessaire en cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer.

### **Grossesse :**

Zytiga ne doit pas être utilisé chez la femme. L'acétate d'abiratérone est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être (cf Contre-indications, Sécurité préclinique).

### **Allaitement :**

Zytiga ne doit pas être utilisé chez la femme. On ne sait pas si l'acétate d'abiratérone ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

### **Fécondité :**

L'acétate d'abiratérone n'a pas fait l'objet d'études de toxicité sur la reproduction. Il n'existe pas de données concernant la fécondité.

## **DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES** (début page)

Zytiga n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **DC EFFETS INDÉSIRABLES** (début page)

### **Résumé du profil de sécurité :**

Les effets indésirables le plus fréquemment observés sont oedème périphérique, hypokaliémie, hypertension artérielle et infection du tractus urinaire.

Les conséquences pharmacodynamiques du mécanisme d'action de Zytiga peuvent entraîner une hypertension, une hypokaliémie et une rétention hydrique. Au cours d'une étude de phase III, des réactions indésirables minéralocorticoïdes attendues ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par Zytiga que chez les patients sous placebo : hypokaliémie 17 % versus 8 %, hypertension 9 % versus 7 %, rétention hydrique (oedème périphérique) 25 % versus 17 %. Chez les patients traités par Zytiga, des cas d'hypokaliémie de grades 3 et 4 selon la CTCAE (version 3.0) et d'hypertension de grades 3 et 4 selon la CTCAE (version 3.0) ont été observés respectivement chez 4 % et 1 % des patients. Dans l'ensemble, les réactions minéralocorticoïdes ont été prises en charge médicalement avec succès.

L'administration concomitante d'un corticoïde réduit l'incidence et la gravité de ces effets indésirables (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

### **Tableau récapitulatif des effets indésirables :**

Au cours d'études incluant des patients atteints de cancer de la prostate métastatique à un stade avancé traités par un agoniste de l'hormone lutéinisante (LH-RH) ou traités précédemment par orchidectomie, Zytiga a été administré à une dose de 1000 mg par jour en association avec la prednisone ou la prednisolone à faible dose (10 mg par jour). Il s'agissait de patients intolérants à la chimiothérapie ou en échec après un maximum de deux lignes de chimiothérapie, dont une à base de taxane.

Les effets indésirables de Zytiga observés au cours des études cliniques sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	
<i>Infections et infestations</i>	
Très fréquent	Infection du tractus urinaire
<i>Affections endocriniennes</i>	
Peu fréquent	Insuffisance surrénalienne
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Très fréquent	Hypokaliémie
Fréquent	Hypertriglycéridémie
<i>Affections cardiaques</i>	
Fréquent	Insuffisance cardiaque*, angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie

<i>Affections vasculaires</i>	
Très fréquent	Hypertension artérielle
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Fréquent	Élévation de l'alanine aminotransférase
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Très fréquent	OEdème périphérique
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
Fréquent	Fractures **

\* L'insuffisance cardiaque regroupe l'insuffisance cardiaque congestive, le dysfonctionnement ventriculaire gauche et la diminution de la fraction d'éjection.

\*\* Les fractures incluent toutes les fractures à l'exception des fractures pathologiques.

Les effets indésirables de grade 3 selon la CTCAE (version 3.0) survenues chez les patients traités par Zytiga ont été les suivants : hypokaliémie 3 %, infection urinaire 2 %, oedème périphérique, élévation du taux d'alanine aminotransférase, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire et fractures, 1 % chacun.

Hypertriglycémie et angine de poitrine de grade 3 selon la CTCAE (version 3.0) ont été observées chez < 1 % des patients. OEdème périphérique, hypokaliémie, infection du tractus urinaire, insuffisance cardiaque et fractures de grade 4 selon la CTCAE (version 3.0) ont été observés chez < 1 % des patients.

#### ***Description d'une sélection d'effets indésirables :***

##### *Effets cardiovasculaires :*

Les patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée, d'une maladie cardiaque cliniquement significative, telle qu'un infarctus du myocarde ou un événement thrombotique artériel dans les 6 mois précédents, un angor sévère ou instable, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA ou avec une mesure de la fraction d'éjection cardiaque < 50 % ont été exclus de l'étude de phase 3. Tous les patients inclus (groupe traité par la substance active et groupe placebo) ont simultanément reçu un traitement de suppression androgénique, principalement par des agonistes de la LH-RH, qui a été associé à des cas de diabète, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et de mort subite cardiaque. Au cours de l'étude de phase 3, des effets indésirables cardiovasculaires ont été observés chez 11 % des patients ayant reçu Zytiga et chez 7 % des patients ayant reçu le placebo.

##### *Hépatotoxicité :*

Des cas d'hépatotoxicité avec une élévation des taux d'ALAT, d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de bilirubine totale ont été rapportés chez des patients traités par Zytiga. Dans l'ensemble des études cliniques, une élévation des résultats des tests fonctionnels hépatiques (augmentation du taux d'ALAT ou d'ASAT de > 5 x LSN ou augmentation de la bilirubine de > 1,5 x LSN) a été rapportée chez 2 % des patients traités par Zytiga, généralement durant les 3 premiers mois de traitement. Au cours de l'étude clinique de phase 3, les patients dont le taux initial d'ALAT ou d'ASAT était élevé se sont révélés plus susceptibles de présenter une augmentation des résultats des tests fonctionnels hépatiques que ceux commençant le traitement avec des valeurs normales. Lorsque des augmentations du taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 x LSN ou de la bilirubine > 3 x LSN ont été observées, Zytiga a été suspendu ou arrêté. Dans 2 cas, une élévation importante des résultats des tests fonctionnels hépatiques est survenue (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). Ces 2 patients, avec une fonction

hépatique initiale normale, ont présenté une élévation du taux d'ALAT ou d'ASAT de 15 à 40 x LSN et une élévation de la bilirubine de 2 à 6 x LSN. Après arrêt de l'administration de Zytiga, les valeurs des tests fonctionnels hépatiques de ces deux patients se sont normalisées et un des patients a été traité à nouveau, sans récurrence de ces augmentations.

Au cours des essais cliniques, le risque d'hépatotoxicité a été atténué par l'exclusion des patients atteints d'hépatite active ou symptomatique ou présentant un taux initial d'ALAT ou d'ASAT  $\geq 2,5$  x LSN en l'absence de métastases hépatiques et  $> 5$  x LSN en présence de métastases hépatiques. Les anomalies des tests fonctionnels hépatiques apparues chez les patients participant aux essais cliniques ont été prises en charge de manière active par l'interruption du traitement et la reprise éventuelle de celui-ci uniquement après retour des résultats des tests fonctionnels hépatiques à leur valeur initiale (cf Posologie et Mode d'administration). Les patients présentant une élévation du taux d'ALAT ou d'ASAT  $> 20$  x LSN n'ont pas été retraités. La sécurité d'une reprise du traitement chez ces patients est inconnue. Le mécanisme de l'hépatotoxicité n'est pas connu.

## **DC SURDOSAGE** ([début page](#))

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté pendant les essais cliniques.

Il n'y a pas d'antidote spécifique. En cas de surdosage, l'administration doit être suspendue et des mesures générales de prise en charge doivent être mises en place, incluant une surveillance de la survenue d'arythmies, d'une hypokaliémie et de signes et symptômes de rétention hydrique. La fonction hépatique doit également être évaluée.

## **PP PHARMACODYNAMIE** ([début page](#))

Groupe pharmacothérapeutique : Endocrinothérapie, autres antagonistes hormonaux et agents apparentés (classe ATC : L02BX03).

### ***Mécanisme d'action :***

L'acétate d'abiraténone (Zytiga) est transformé in vivo en abiraténone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Plus spécifiquement, l'abiraténone inhibe de manière sélective l'enzyme 17alpha-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Cette enzyme est exprimée et nécessaire lors de la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques. Le CYP17 catalyse la conversion de la prégnénolone et de la progestérone en précurseurs de la testostérone, respectivement la DHEA et l'androstènedione, par 17alpha-hydroxylation et rupture de la liaison C17,20. L'inhibition du CYP17 entraîne également une augmentation de la production de minéralocorticoïdes par les glandes surrénales (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Le cancer de la prostate sensible aux androgènes répond aux traitements qui diminuent les taux d'androgènes. Les traitements supprimeurs des androgènes, tels que les agonistes de la LH-RH ou l'orchidectomie, réduisent la production d'androgènes dans les testicules mais n'affectent pas leur production par les glandes surrénales ni dans la tumeur. Administré en même temps que des agonistes de la LH-RH (ou que l'orchidectomie), le traitement par Zytiga abaisse le taux de testostérone sérique à un niveau indétectable (par les méthodes de dosage commercialisées).

### ***Effets pharmacodynamiques :***



Zytiga diminue les taux sériques de testostérone et des autres androgènes à des niveaux inférieurs à ceux atteints par l'utilisation des agonistes de la LH-RH seuls ou par l'orchidectomie. Ceci est dû à l'inhibition sélective de l'enzyme CYP17 nécessaire à la biosynthèse des androgènes. L'antigène prostatique spécifique (PSA) sert de biomarqueur chez les patients atteints de cancer de la prostate. Lors d'une étude clinique de phase 3 chez des patients en échec de chimiothérapie contenant des taxanes, 38 % des patients traités par Zytiga ont vu leur taux de PSA baisser d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale, contre 10 % pour le groupe placebo.

**Efficacité et sécurité clinique :**

L'efficacité a été établie au cours d'une étude clinique de phase 3, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, chez des patients atteints de cancer métastatique de la prostate à un stade avancé (cancer de la prostate résistant à la castration) ayant précédemment été traités par chimiothérapie avec taxane. Les patients inclus avaient déjà reçu au préalable du docétaxel. Les patients n'étaient pas tenus de présenter une progression de la maladie sous docétaxel, car cette chimiothérapie présente une toxicité qui peut conduire à l'arrêt du traitement. Les patients étaient traités par un agoniste de la LH-RH ou avaient précédemment été traités par orchidectomie (N = 1195). Dans le groupe recevant la substance active, Zytiga a été administré à une dose de 1000 mg par jour en association avec la prednisone ou la prednisolone à une dose faible de 5 mg, 2 fois par jour (N = 797). Les patients du groupe témoin ont reçu un placebo et de la prednisone ou de la prednisolone à une dose faible de 5 mg, 2 fois par jour (N = 398).

Les modifications des résultats radiographiques ou du taux de PSA sérique pris isolément ne sont pas toujours prédictives du bénéfice clinique. Ainsi, dans cette étude, il était recommandé que les patients poursuivent leurs traitements jusqu'à progression du PSA (confirmé par une augmentation de 25 % par rapport à l'état initial/nadir) ainsi que jusqu'à progression radiographique telle que définie au protocole et progression symptomatique ou clinique. Les patients ayant antérieurement reçu un traitement par le kétoconazole pour un cancer de la prostate ont été exclus de cette étude. Le critère primaire d'efficacité était la survie globale.

L'âge médian des patients inclus était de 69 ans (intervalle 39-95). Le nombre de patients traités par Zytiga par groupe ethnique comportait 737 sujets (93,2 %) de race blanche, 28 sujets (3,5 %) de race noire, 11 sujets (1,4 %) asiatiques et 14 sujets (1,8 %) d'autres groupes ethniques. 11 % des patients inclus présentaient un indice de performance de 2 à l'échelle ECOG, 70 % présentaient des signes radiographiques de progression de la maladie, avec ou sans progression du taux de PSA, 70 % avaient déjà reçu une chimiothérapie par un agent cytotoxique et 30 % en avaient reçu deux. 11 % des patients traités par Zytiga présentaient des métastases hépatiques.

Une analyse programmée, réalisée après observation de 552 décès, a montré que 42 % (333 sur 797) des patients traités par Zytiga contre 55 % (219 sur 398) des patients sous placebo sont décédés. Une amélioration statistiquement significative de la médiane de survie globale a été observée chez les patients traités par Zytiga (cf tableau 2).

Tableau 2 : Survie globale des patients traités par Zytiga ou par placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone et des agonistes de la LH-RH ou une orchidectomie préalable

	<b>Zytiga (N = 797)</b>	<b>Placebo (N = 398)</b>
<b>Analyse primaire de survie</b>		

Décès ( %)	333 (42 %)	219 (55 %)
Survie médiane (mois) (IC à 95 %)	14,8 (14,1 ; 15,4)	10,9 (10,2 ; 12,0)
p <sup>(a)</sup>	< 0,0001	
Risque relatif (IC à 95 %) <sup>(b)</sup>	0,646 (0,543 ; 0,768)	
<b>Analyse de survie mise à jour</b>		
Décès ( %)	501 (63 %)	274 (69 %)
Survie médiane (mois) (IC à 95 %)	15,8 (14,8 ; 17,0)	11,2 (10,4 ; 13,1)
Risque relatif (IC à 95 %) <sup>(b)</sup>	0,740 (0,638 ; 0,859)	

<sup>(a)</sup> La valeur de p est dérivée d'un test du log-rank ajusté sur le statut du score de performance ECOG (0-1 versus 2), le score de douleur (absent versus présent), le nombre de cures de chimiothérapies antérieures (1 versus 2), et le type de progression de la pathologie (PSA uniquement versus radiographique).

<sup>(b)</sup> Le risque relatif est dérivé d'un modèle à risques proportionnels stratifié. Un risque relatif < 1 est en faveur de Zytiga.

A chaque évaluation après les premiers mois de traitement, une plus forte proportion de patients traités par Zytiga était encore en vie par rapport à la proportion de patients sous placebo (cf figure 1).

Figure 1: Courbes de survie de Kaplan-Meier pour les patients traités par Zytiga ou placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone, et des agonistes de la LH-RH ou une orchidectomie préalable

AA = Zytiga

Les analyses de survie par sous-groupe révèlent un bénéfice de survie constant pour le traitement par Zytiga (cf figure 2).

Figure 2 : Survie globale par sous-groupe ; risque relatif et intervalle de confiance à 95 %

AA = Zytiga, BPI = Brief Pain Inventory, IC = intervalle de confiance, ECOG = indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group, RR = Risque relatif, NE = non évaluable

Outre l'observation de l'amélioration de la survie globale, l'ensemble des critères secondaires étaient en faveur de Zytiga et étaient statistiquement significatifs, après ajustements en analyse multivariée, comme suit :

- Les patients traités par Zytiga présentaient un taux de réponse sur le PSA total (défini comme une baisse  $\geq 50$  % par rapport à la valeur initiale) significativement plus élevé que ceux sous placebo, 38 % contre 10 %,  $p < 0,0001$ .
- Le temps médian jusqu'à progression du taux de PSA était de 10,2 mois pour les patients traités par Zytiga et de 6,6 mois pour les patients sous placebo (RR = 0,580 ; IC à 95 % : [0,462 ; 0,728],  $p < 0,0001$ ).

- La survie médiane sans progression radiographique était de 5,6 mois pour les patients traités par Zytiga et de 3,6 mois pour les patients sous placebo (RR = 0,673 ; IC à 95 % : [0,585 ; 0,776],  $p < 0,0001$ ).

#### *Douleur :*

La proportion de patients ayant ressenti un soulagement de la douleur était, d'un point de vue statistique, significativement plus élevée pour le groupe traité par Zytiga que pour le groupe placebo (44 % contre 27 %,  $p = 0,0002$ ). Un patient répondant au soulagement de la douleur était défini comme un patient ayant ressenti une diminution d'au moins 30 % par rapport à la valeur initiale du score de la pire douleur sur l'échelle BPI-SF, au cours des dernières 24 heures sans augmentation du score d'utilisation des antalgiques, observée lors de deux évaluations consécutives, à 4 semaines d'intervalle. Le soulagement de la douleur a été évalué uniquement chez les patients présentant un score initial de douleur  $\geq 4$  et avec au moins un score de soulagement de la douleur évalué en cours de traitement (N = 512).

Une plus faible proportion de patients traités par Zytiga a ressenti une augmentation de la douleur comparativement aux patients sous placebo à 6 mois (22 % versus 28 %), 12 mois (30 % versus 38 %) et 18 mois (35 % versus 46 %). L'augmentation de la douleur a été définie comme une augmentation  $\geq 30$  %, par rapport à la valeur initiale, du score de la pire douleur sur l'échelle BPI-SF au cours des 24 heures précédentes, sans baisse du score d'utilisation des analgésiques observée lors de deux visites consécutives ou une augmentation  $\geq 30$  % du score d'utilisation des analgésiques observée lors de deux visites consécutives. Le temps avant progression de la douleur au 25<sup>e</sup> percentile était de 7,4 mois pour le groupe traité par Zytiga contre 4,7 mois pour le groupe placebo.

#### *Complications osseuses :*

Une plus faible proportion de patients dans le groupe Zytiga a présenté des complications osseuses par rapport au groupe placebo à 6 mois (18 % versus 28 %), 12 mois (30 % versus 40 %) et 18 mois (35 % versus 40 %). Le temps avant la survenue d'une complication osseuse au 25<sup>e</sup> percentile a été 2 fois plus élevé dans le groupe Zytiga que celui du groupe contrôle : 9,9 mois versus 4,9 mois. Une complication osseuse est définie comme une fracture spontanée, une compression médullaire, une irradiation palliative des os ou une intervention chirurgicale sur des os.

#### **Population pédiatrique :**

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Zytiga dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer avancé de la prostate (cf Posologie et Mode d'administration pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

## **PP PHARMACOCINÉTIQUE** (début page)

Suite à l'administration d'acétate d'abiratéron, la pharmacocinétique de l'abiratéron et de l'acétate d'abiratéron a été étudiée chez des sujets sains, des patients atteints de cancer métastatique de la prostate à un stade avancé et des sujets non atteints de cancer et présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'acétate d'abiratéron est rapidement transformé in vivo en abiratéron, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (cf Pharmacodynamie).

#### *Absorption :*

Après administration orale d'acétate d'abiratéronne à jeun, la concentration plasmatique maximale d'abiratéronne est atteinte après environ 2 heures.

Comparé à une administration à jeun, l'administration d'acétate d'abiratéronne avec la nourriture entraîne une augmentation de l'exposition systémique moyenne à l'abiratéronne jusqu'à 10 fois (pour l'ASC) et jusqu'à 17 fois (pour la C<sub>max</sub>), en fonction de la teneur en graisses des aliments. En raison de la variabilité normale du contenu et de la composition des repas, la prise de Zytiga avec les repas peut entraîner des degrés d'exposition très variables. Ainsi, Zytiga ne doit pas être pris avec de la nourriture. Il doit être pris au moins 2 heures après le repas et aucun aliment ne doit être ingéré pendant au moins 1 heure après la prise de Zytiga. Les comprimés doivent être avalés en entier, avec de l'eau (cf Posologie et Mode d'administration).

#### *Distribution :*

Dans le plasma humain, la fixation protéique de la <sup>14</sup>C-abiratéronne est de 99,8 %. Le volume de distribution apparent est d'environ 5630 l, ce qui suggère une large distribution de l'abiratéronne vers les tissus périphériques.

#### *Biotransformation :*

Après administration orale de gélules de <sup>14</sup>C-acétate d'abiratéronne, l'acétate d'abiratéronne est hydrolysé en abiratéronne, elle-même éliminée par plusieurs mécanismes dont la sulfatation, l'hydroxylation et l'oxydation, principalement au niveau du foie. La majorité de la radioactivité circulante (environ 92 %) se trouve sous forme de métabolites de l'abiratéronne. Sur 15 métabolites détectables, deux métabolites principaux, le sulfate d'abiratéronne et le sulfate de N-oxyde-abiratéronne, représentent chacun environ 43 % de la radioactivité totale.

#### *Élimination :*

D'après les données recueillies chez les sujets sains, la demi-vie plasmatique moyenne de l'abiratéronne est d'environ 15 heures. Après administration orale de 1000 mg de <sup>14</sup>C-acétate d'abiratéronne, environ 88 % de la dose radioactive est retrouvée dans les selles et environ 5 % dans l'urine. Les principaux composés présents dans les selles sont l'acétate d'abiratéronne et l'abiratéronne sous forme inchangée (respectivement environ 55 % et 22 % de la dose administrée).

#### *Patients atteints d'insuffisance hépatique :*

La pharmacocinétique de l'acétate d'abiratéronne a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique préexistante légère ou modérée (respectivement classes A et B de Child-Pugh) et chez des sujets contrôles sains. L'exposition systémique à l'abiratéronne après administration d'une dose unique de 1000 mg par voie orale a augmenté d'environ 11 % et 260 % respectivement chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique préexistante légère et modérée. La demi-vie moyenne de l'abiratéronne est prolongée jusqu'à environ 18 heures chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère et jusqu'à environ 19 heures chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique préexistante légère. Zytiga ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique préexistante modérée ou sévère (cf Posologie et Mode d'administration).

Pour les patients qui développent une hépatotoxicité en cours de traitement, un arrêt du traitement et une adaptation de la dose peuvent être nécessaires (cf Posologie et Mode d'administration, Mises en garde et Précautions d'emploi).

#### *Patients atteints d'insuffisance rénale :*

La pharmacocinétique de l'acétate d'abiratéronne a été comparée chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse stable versus des patients contrôles appariés ayant une fonction rénale normale. L'exposition systémique à

l'abiratérone après administration d'une dose unique de 1000 mg par voie orale n'a pas augmenté chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse.

L'administration chez des patients présentant une insuffisance rénale, incluant une insuffisance rénale sévère ne nécessite pas de réduction de la dose (cf Posologie et Mode d'administration). Cependant, il n'existe pas d'expérience clinique chez les patients présentant à la fois un cancer de la prostate et une insuffisance rénale sévère. La prudence est recommandée chez ces patients.

## **PP** SÉCURITE PRÉCLINIQUE [\(début page\)](#)

L'acétate d'abiratérone n'a pas fait l'objet d'études de toxicologie des fonctions de la reproduction ou de développement. Toutefois, dans toutes les études de toxicité chez l'animal, une baisse significative du taux de testostérone circulante a été observée. En conséquence, une diminution de la masse des organes ainsi que des modifications morphologiques et/ou histopathologiques des organes génitaux, des glandes surrénales, de l'hypophyse et des glandes mammaires ont été observées. Toutes ces modifications se sont révélées entièrement ou partiellement réversibles. Les modifications des organes génitaux et des organes sensibles aux androgènes sont conformes à la pharmacologie de l'abiratérone. Toutes les modifications hormonales liées au traitement ont été réversibles ou résolutives après une période de récupération de 4 semaines. Zytiga est contre-indiqué en cas de grossesse (cf Contre-indications).

Outre les modifications des organes génitaux observées lors de toutes les études de toxicité chez l'animal, les données non cliniques issues des études classiques de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'y a pas eu d'étude de carcinogénicité.

## **DP** MODALITÉS DE CONSERVATION [\(début page\)](#)

*Durée de conservation :*

2 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

## **DP** MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION [\(début page\)](#)

Étant donné son mécanisme d'action, Zytiga peut nuire au développement du fœtus ; ainsi, les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent pas manipuler Zytiga sans protection, comme par exemple des gants.

Tout médicament inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE** [\(début page\)](#)

LISTE I

Prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en oncologie ou

aux médecins compétents en cancérologie. Renouvellement non restreint.  
AMM EU/1/11/714/001 ; CIP 3400921749748 (2001 RCP rév 30.08.2012).

**Prix :** 3612,58 euros (120 comprimés).

**Remb Séc soc à 100 %. Collect.**

*Titulaire de l'AMM :* Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique.

**JANSSEN-CILAG**

1, rue Camille-Desmoulins. TSA 91003

92787 Issy-les-Moulineaux cdx 9

Info médic et Pharmacovigilance :

Tél (n° Vert) : 08 00 25 50 75

E-mail : [medisource@its.jnj.com](mailto:medisource@its.jnj.com)