

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZYTIGA 250 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 250 mg d'acétate d'abiratéron.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient 189 mg de lactose et 6,8 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés ovales, blancs à blanc cassé, avec AA250 gravé sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1)
- 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 1000 mg (quatre comprimés de 250 mg) en une seule prise quotidienne et ne doit pas être administrée avec de la nourriture (voir les informations sur le Mode d'administration). La prise des comprimés avec la nourriture augmente l'exposition systémique à l'abiratéron (voir rubriques 4.5 et 5.2).

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.

La castration médicale par analogue de la LH-RH doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Les taux de transaminases sériques doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et ensuite tous les mois. La tension artérielle, le taux de potassium sérique et la rétention hydrique doivent être surveillés mensuellement. Cependant, les patients ayant un risque significatif d'insuffisance cardiaque congestive doivent être surveillés toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement et ensuite tous les mois (voir rubrique 4.4).

Chez les patients ayant une hypokaliémie pré-existante ou ayant développé une hypokaliémie au cours du traitement par ZYTIGA, le maintien de la kaliémie à un taux $\geq 4,0$ mM doit être envisagé.

Chez les patients qui développent des toxicités de Grade ≥ 3 incluant hypertension artérielle, hypokaliémie, œdème et autres troubles d'origine non minéralocorticoïde, le traitement doit être interrompu et une prise en charge médicale appropriée instaurée. Le traitement par ZYTIGA ne doit pas être réintroduit tant que les symptômes de toxicité n'ont pas régressé au Grade 1 ou à l'état initial. 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] ou augmentation de l'aspartate aminotransférase [ASAT] de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN]), le traitement doit être interrompu immédiatement (voir rubrique 4.4). 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 (deux 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 trois premiers mois et ensuite tous les mois. 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 ou ASAT 20 fois supérieurs à la limite supérieure de la normale) 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'abiratéron d'environ quatre fois suite à l'administration de 1 000 mg en dose unique d'acétate d'abiratéron (voir rubrique 5.2). Il n'existe pas de données sur la sécurité et l'efficacité clinique suite à l'administration de doses répétées d'acétate d'abiratéron chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh Classe B ou C). Aucun ajustement posologique ne peut être prévu. L'utilisation de ZYTIGA doit être évaluée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, chez lesquels le bénéfice doit être nettement supérieur au risque potentiel (voir les rubriques 4.2 et 5.2). ZYTIGA ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir les rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2). 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 (voir rubrique 4.4).

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubrique 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère [Classe C de Child-Pugh (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 5.2)].

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypertension artérielle, hypokaliémie, rétention hydrique et insuffisance cardiaque dues à un excès de minéralocorticoïdes

ZYTIGA peut entraîner une hypertension artérielle, une hypokaliémie et une rétention hydrique (voir rubrique 4.8) en raison de l'augmentation du taux de minéralocorticoïdes secondaire à l'inhibition du CYP17 (voir rubrique 5.1). 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), ou 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.

ZYTIGA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire. 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 (étude 301) selon la New York Heart Association (NYHA) ou une insuffisance cardiaque de classe II à IV (étude 302) ou avec une mesure de la fraction d'éjection cardiaque (FEVG) < 50 % ont été exclus des études de phase 3 menées avec ZYTIGA. Dans l'étude 302, les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques nécessitant un traitement médical ont été exclus. La sécurité d'emploi chez les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 50% ou atteints d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA (dans l'étude 301) ou d'insuffisance cardiaque de classe II à IV selon la NYHA (dans l'étude 302) n'a pas été établie (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Avant de traiter les patients ayant un risque significatif d'insuffisance cardiaque congestive (par exemple antécédent d'insuffisance cardiaque, hypertension artérielle non contrôlée, ou troubles cardiaques comme une cardiopathie ischémique), il faut envisager la réalisation d'un bilan cardiaque (par exemple une échographie cardiaque). Avant le traitement par ZYTIGA, l'insuffisance cardiaque doit être traitée et la fonction cardiaque optimisée. Toute hypertension artérielle, hypokaliémie et rétention hydrique doit être corrigée et contrôlée. Pendant le traitement, la pression artérielle, la kaliémie, la rétention hydrique (prise de poids, œdèmes périphériques), et autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive doivent être surveillés toutes les 2 semaines pendant 3 mois et ensuite tous les mois et les anomalies doivent être corrigées. Évaluez la fonction cardiaque, instaurez une prise en charge appropriée et envisagez l'arrêt du traitement par ZYTIGA en cas de détérioration cliniquement significative de la fonction cardiaque (voir rubrique 4.2).

Hépatotoxicité et insuffisance hépatique

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 (voir rubrique 4.8). Les taux de transaminases sériques doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois 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 doivent être dosées immédiatement. Si au cours du traitement les ALAT ou ASAT augmentent de plus de 5 fois par rapport à la limite supérieure de la normale, 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 (voir rubrique 4.2).

Si les patients développent une hépatotoxicité sévère, (ALAT ou ASAT 20 fois supérieurs à la limite supérieure de la normale) 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.

Il n'y a aucune donnée clinique de sécurité et d'efficacité concernant l'administration de doses multiples d'acétate d'abiratéron chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Classe B ou C de Child-Pugh). L'utilisation de ZYTIGA doit être évaluée avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, chez lesquels le bénéfice doit être nettement supérieur au risque potentiel (voir les rubriques 4.2 et 5.2). ZYTIGA ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir les rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

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 (voir 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.

Hyperglycémie

L'utilisation de glucocorticoïdes pouvant augmenter l'hyperglycémie, la glycémie doit être fréquemment contrôlée chez les patients diabétiques.

Utilisation avec une chimiothérapie

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation concomitante de ZYTIGA avec une chimiothérapie par agent cytotoxique n'a pas été établie (voir rubrique 5.1).

Intolérance aux excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients atteints d'affections héréditaires rares telles que l'intolérance au galactose, le déficit en lactase de Lapp ou la 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 quatre comprimés. Cela doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé.

Risques potentiels

Une anémie et un dysfonctionnement sexuel peuvent apparaître chez les hommes souffrant d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, y compris ceux traités par ZYTIGA.

Effets musculo-squelettiques

Des cas de myopathies ont été rapportés chez des patients traités par ZYTIGA. Certains patients avaient une rhabdomyolyse avec une insuffisance rénale. La plupart des cas se sont développés au cours du premier mois de traitement ; les patients se sont rétablis après l'arrêt de ZYTIGA. La prudence est recommandée chez les patients traités simultanément avec des médicaments connus pour être associés à une myopathie/rhabdomyolyse.

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

L'administration avec la nourriture augmente de façon significative l'absorption de l'acétate d'abiratéron. L'efficacité et la sécurité d'emploi de ZYTIGA administré avec de la nourriture n'a pas été établie. ZYTIGA ne doit pas être pris avec de la nourriture (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Dans une étude visant à déterminer les effets de l'acétate d'abiratérone (plus 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'ASC₂₄ 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 trois 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 repaglinide 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.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il n'y a pas de donnée chez l'Homme sur l'utilisation de ZYTIGA lors de la grossesse et ce médicament ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer.

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. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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 (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement

ZYTIGA ne doit pas être utilisé chez la femme.

Fécondité

L'acétate d'abiratérone a perturbé la fécondité des rats mâles et femelles, mais ces effets ont été entièrement réversibles (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : œdème périphérique, hypokaliémie, hypertension artérielle et infection du tractus urinaire.

Les autres effets indésirables importants incluent des affections cardiaques, une hépatotoxicité et des fractures.

Les conséquences pharmacodynamiques du mécanisme d'action de ZYTIGA peuvent entraîner une hypertension artérielle, une hypokaliémie et une rétention hydrique. Au cours des études cliniques, des réactions indésirables mineralocorticoïdes attendues ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par ZYTIGA que chez les patients sous placebo : hypokaliémie 21% *versus* 11%, hypertension artérielle 16% *versus* 11%, rétention hydrique (œdème périphérique) 26% *versus* 20 %. Chez les patients traités par ZYTIGA, des cas d'hypokaliémie de grades 3 et 4 selon la CTCAE (version 3.0) et d'hypertension artérielle de grades 3 et 4 selon la CTCAE (version 3.0) ont été observés respectivement chez 4% et 2% des patients. Dans l'ensemble, les réactions mineralocorticoïdes ont été prises en charge médicalement avec succès. L'administration concomitante d'un corticoïde réduit l'incidence et la gravité de ces effets indésirables (voir rubrique 4.4).

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 analogue de l'hormone lutéinisante (LH-RH) ou traités précédemment par orchidectomie, ZYTIGA a été administré à une dose de 1 000 mg par jour en association avec la prednisone ou la prednisolone à faible dose (10 mg par jour).

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 ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); 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

Infections et infestations	Très fréquent : infection du tractus urinaire
Affections endocriniennes	Peu fréquent : insuffisance surrénalienne
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : hypokaliémie Fréquent : hypertriglycémie
Affections cardiaques	Fréquent : insuffisance cardiaque*, angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie
Affections vasculaires	Très fréquent : hypertension artérielle
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : diarrhée Fréquent : dyspepsie
Affections hépatobiliaires	Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent : myopathie, rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent : hématurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : œdème périphérique
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	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, élévation du taux d'alanine aminotransférase, hypertension artérielle, élévation du taux d'aspartate aminotransférase, fractures, 2%, œdèmes périphériques, insuffisance cardiaque et fibrillation auriculaire 1% chacun.

Hypertriglycéridémie et angine de poitrine de grade 3 selon la CTCAE (version 3.0) ont été observées chez < 1% des patients. Œdème 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 (étude 301) ou une insuffisance cardiaque de classe II à IV (étude 302) selon la NYHA ou avec une mesure de la fraction d'éjection cardiaque < 50% ont été exclus des deux études 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 analogues 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. La fréquence des effets indésirables cardiovasculaires dans les études de phase 3 chez les patients prenant ZYTIGA *versus* les patients sous placebo a été : hypertension artérielle 14,5% vs 10,5%, fibrillation auriculaire 3,4% vs 3,4%, tachycardie 2,8% vs 1,7%, angine de poitrine 1,9% vs 0,9%, troubles cardiaques 1,9% vs 0,6%, et arythmie 1,1% vs 0,4%.

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 4% des patients traités par ZYTIGA, généralement durant les trois premiers mois de traitement. Au cours de l'étude clinique 301, 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 deux cas, une élévation importante des résultats des tests fonctionnels hépatiques est survenue (voir rubrique 4.4). Ces deux 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. Dans l'étude 302, des élévations d'ALAT ou d'ASAT de grade 3 ou 4 ont été observées chez 35 (6,5%) des patients traités par ZYTIGA. Les élévations du taux d'aminotransférase ont été normalisées chez tous les patients sauf 3 (2 avec de nouvelles métastases hépatiques multiples et 1 avec une augmentation des ASAT environ 3 semaines après la dernière administration de ZYTIGA). Les arrêts de traitement dûs à l'augmentation des ALAT et des ASAT ont été rapportés dans 1,7% et 1,3% des patients traités par ZYTIGA et dans 0,2% et 0% des patients traités par placebo. Aucun décès lié à une toxicité hépatique n'a été rapporté.

Au cours des essais cliniques, le risque d'hépatotoxicité a été atténué par l'exclusion des patients présentant un taux initial d'ALAT et d'ASAT $\geq 2,5$ x LSN en l'absence de métastases hépatiques et > 5 x LSN en présence de métastases hépatiques ont été exclus. Dans l'étude 302 les patients présentant des métastases hépatiques n'étaient pas éligibles et ceux ayant un taux initial d'ALAT et d'ASAT $\geq 2,5$ x LSN ont été exclus. 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 (voir rubrique 4.2). 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.

4.9 Surdosage

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'acétate d'abiratérone (ZYTIGA) est transformé *in vivo* en abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Plus spécifiquement, l'abiratérone inhibe de manière sélective l'enzyme 17 α -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 17 α -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 (voir rubrique 4.4).

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 analogues 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 analogues 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 analogues 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 de deux études cliniques (études 301 et 302) de phase 3, multicentriques, randomisées, contrôlées *versus* placebo, chez des patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration. Les patients inclus dans l'étude 302 n'avaient pas eu de chimiothérapie antérieure par docétaxel ; alors que les patients inclus dans l'étude 301 avaient déjà reçu au préalable du docétaxel. Les patients étaient traités par un analogue de la LH-RH ou avaient précédemment été traités par orchidectomie. 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, deux fois par jour. Les patients du groupe témoin ont reçu un placebo et de la prednisone ou de la prednisolone à une dose faible de 5 mg, deux fois par jour.

Les modifications du taux de PSA sérique pris isolément ne sont pas toujours prédictives du bénéfice clinique. Ainsi, dans ces deux études, il était recommandé que les patients poursuivent leurs traitements jusqu'à ce que les critères d'arrêt soient remplis pour chaque étude comme spécifié ci-après.

Étude 302 (patients n'ayant pas eu de chimiothérapie antérieure)

Cette étude a inclus des patients n'ayant pas eu de chimiothérapie antérieure qui étaient asymptomatiques ou peu symptomatiques et pour lesquels la chimiothérapie n'était pas encore cliniquement indiquée. Un score ne dépassant pas 0-1 sur l'échelle BPI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*) au cours des dernières 24 heures était considéré comme asymptomatique, et un score de 2-3 était considéré comme peu symptomatique.

Dans l'étude 302, (n=1088) l'âge médian des patients inclus était de 71 ans pour les patients traités par ZYTIGA plus prednisone ou prednisolone et de 70 ans pour les patients traités par placebo plus prednisone ou prednisolone. Le nombre de patients traités par ZYTIGA par groupe ethnique était de 520 sujets de race blanche (95,4%), 15 sujets de race noire (2,8%), 4 sujets asiatiques (0,7%) et 6 sujets d'autres groupes ethniques (1,1%). Dans chacun des deux bras, l'indice de performance à l'échelle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) était de 0 pour 76% des patients et de 1 pour 24% des patients. Cinquante pourcent des patients n'avaient que des métastases osseuses, 31% des patients avaient des métastases osseuses et des tissus mous ou des ganglions lymphatiques et 19% des patients avaient seulement des métastases des tissus mous ou des ganglions lymphatiques. Les patients présentant des métastases viscérales étaient exclus. Les co-critères primaires d'efficacité étaient la survie globale et la survie sans progression radiologique (rPFS). En plus de ces co-critères primaires, le bénéfice a également été évalué par le délai jusqu'à l'utilisation des opiacés pour les douleurs cancéreuses, le délai jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie, le délai jusqu'à la détérioration de l'indice de performance à l'échelle ECOG ≥ 1 point et le délai jusqu'à l'augmentation du PSA sur la base des critères PCWG2 (*Prostate Cancer Working Group-2*). Les traitements à l'étude ont été arrêtés à l'apparition d'une progression clinique sans équivoque. Les traitements pouvaient aussi être arrêtés au moment de la confirmation de la progression radiologique, laissée à la discrétion de l'investigateur.

La survie sans progression radiologique a été évaluée à l'aide d'études d'imagerie séquentielle comme défini par les critères PCWG2 (pour les lésions osseuses) et par les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) modifiés (pour les lésions des tissus mous). L'analyse de la rPFS était basée sur une évaluation centralisée de la progression radiologique.

Lors de l'analyse planifiée de la rPFS il y avait 401 événements ; soit 150 (28%) patients traités par ZYTIGA et 251 (46%) patients traités par placebo ayant progressé radiologiquement ou étant décédés. Une différence significative de rPFS entre les groupes de traitement a été observée (voir Tableau 2 et Figure 1)

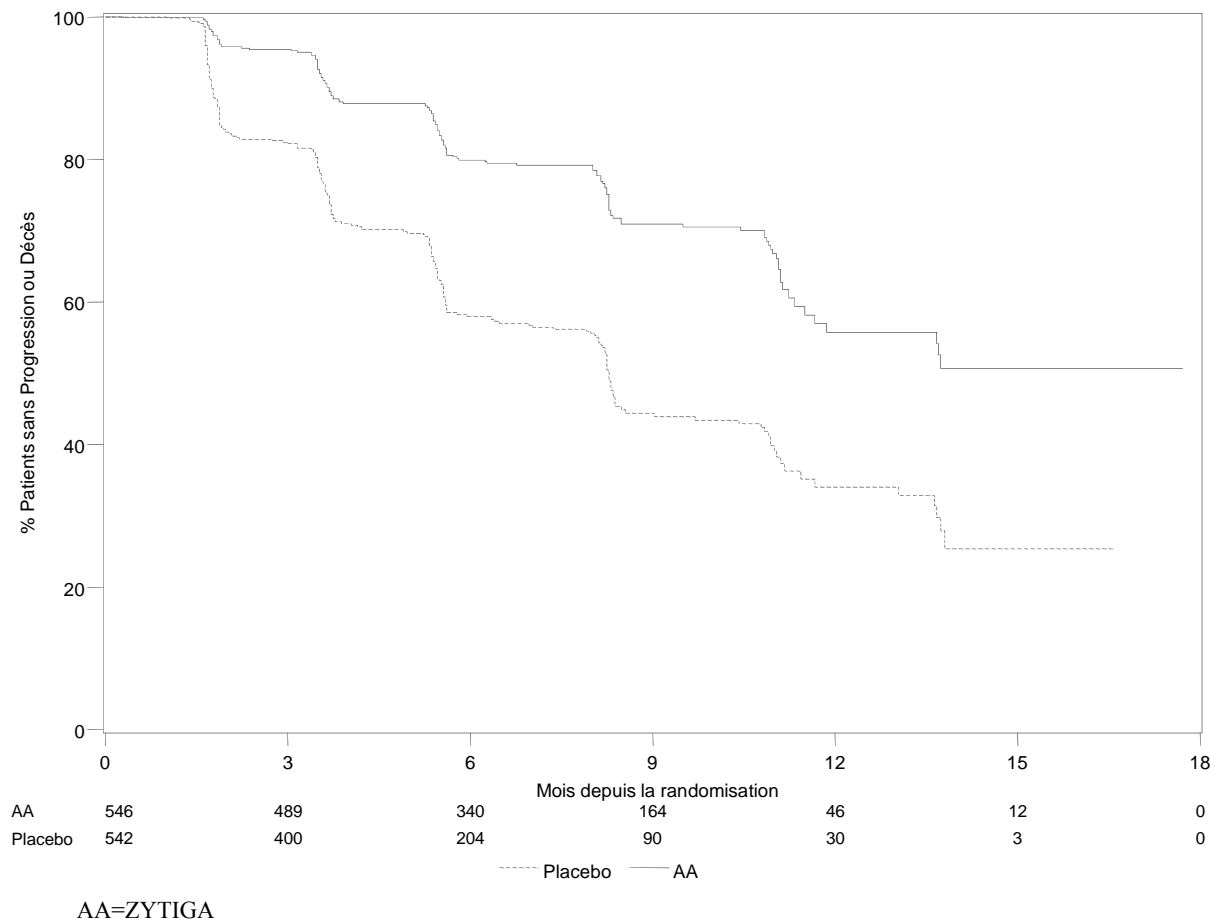
Tableau 2 : Étude 302 : Survie sans progression radiologique des patients traités par ZYTIGA ou par placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone et des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable		
	ZYTIGA (N=546)	PLACEBO (N=542)
Survie sans progression radiologique (rPFS)		
Progression ou décès (%)	150 (28%)	251 (46%)
rPFS médiane en mois (IC à 95%)	Non atteint (11,66 – NE)	8,3 (8,12 - 8,54)
p*	< 0,0001	
Risque relatif ** (IC à 95%)	0,425 (0,34 - 0,522)	

NE= Non Évaluable

* La valeur de p est dérivée d'un test du log-rank ajusté sur le statut du score de performance ECOG (0 ou 1)

** Un risque relatif < 1 est en faveur de ZYTIGA

Figure 1 : Courbe de Kaplan Meier de survie sans progression radiologique pour les patients traités par ZYTIGA ou placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone, et des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable



Cependant, des données continuent d'être collectées dans le cadre de la seconde analyse intermédiaire de la survie globale (OS). L'analyse radiologique de la rPFS par l'investigateur, réalisée dans le cadre de l'analyse de suivi de sensibilité, est présentée dans le tableau 3 et la figure 2.

Six cent sept (607) sujets ont eu une progression radiologique ou sont décédés : 271 (50%) dans le groupe acétate d'abiratéron et 336 (62%) dans le groupe placebo. Le traitement par acétate d'abiratéron a diminué le risque de progression radiologique ou de décès de 47% par rapport au placebo (RR = 0,530 ; IC à 95% : [0,451 - 0,623] ; p < 0,0001). La rPFS médiane était de 16,5 mois dans le groupe acétate d'abiratéron et de 8,3 mois dans le groupe placebo.

Tableau 3 : Étude 302 : Survie sans progression radiologique des patients traités par ZYTIGA ou par placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone et des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable (à la seconde analyse intermédiaire de l'OS, évaluation par l'investigateur)

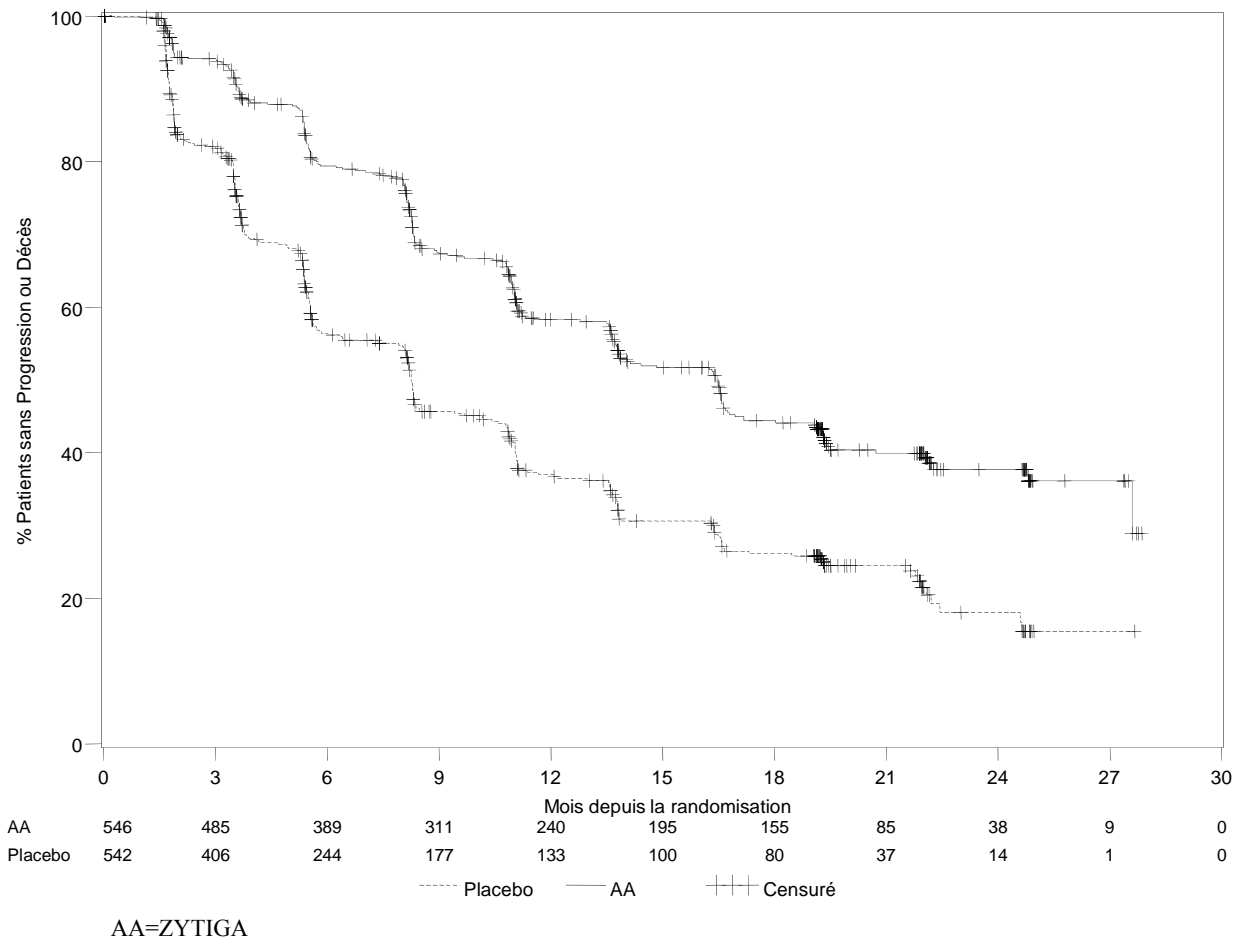
	ZYTIGA (N=546)	PLACEBO (N=542)
Survie sans progression radiologique (rPFS)		
Progression ou décès (%)	271 (50%)	336 (62%)
rPFS médiane en mois (IC à 95%)	16,5 (13,80 - 16,79)	8,3 (8,05 - 9,43)

p *	< 0,0001
Risque relatif ** (IC à 95%)	0,530 (0,451 - 0,623)

* La valeur de p est dérivée d'un test du log-rank ajusté sur le statut du score de performance ECOG (0 ou 1)

** Un risque relatif < 1 est en faveur de ZYTIGA

Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier de survie sans progression radiologique pour les patients traités par ZYTIGA ou placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone et des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable (à la seconde analyse intermédiaire, évaluation par l'investigateur)



L'analyse planifiée de la survie globale a été menée après l'observation de 333 décès. La levée d'aveugle s'est basée sur l'amplitude du bénéfice clinique observé. Vingt sept pourcent (147 des 546) des patients traités par ZYTIGA, contre 34% (186 des 542) patients traités par placebo, sont décédés. La survie globale était plus longue pour ZYTIGA que pour le placebo avec une réduction de 25% du risque de décès (RR = 0,752 ; IC à 95% : [0,606 – 0,934]). La valeur de p était de 0,0097, ce qui n'atteint pas la valeur statistiquement significative préspecifiée (voir Tableau 4 et Figure 3)

Tableau 4 : Étude 302 : Survie globale des patients traités par ZYTIGA ou par placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone et des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable		
	ZYTIGA (N=546)	PLACEBO (N=542)
Survie globale		
Décès (%)	147 (27%)	186 (34%)
Survie médiane (mois) (IC à 95%)	Non atteint (NE – NE)	27,2 (25,95 – NE)
p*	0,0097	

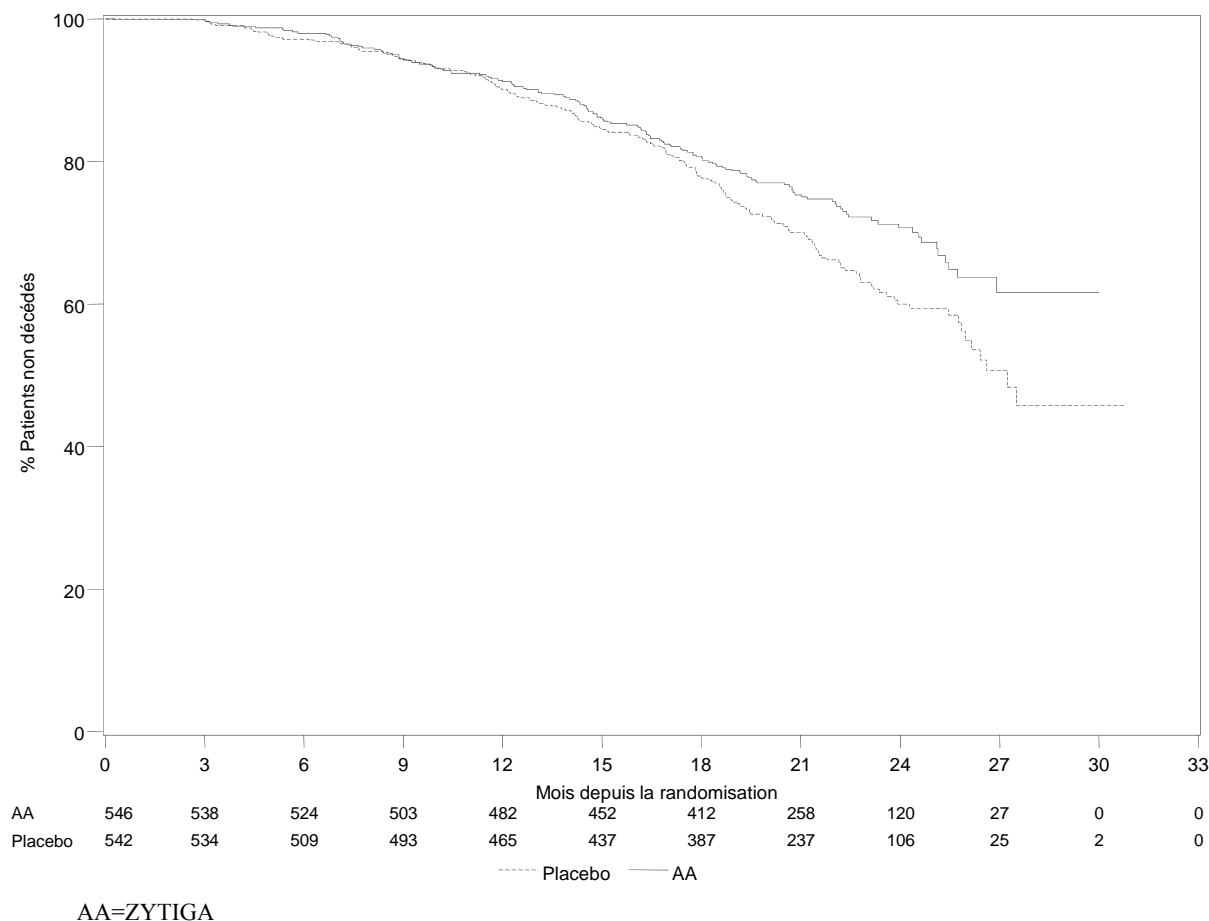
Risque relatif** (IC à 95%)	0,752 (0,606 - 0,934)
--------------------------------	--------------------------

NE= Non Évaluable

* La valeur de p est dérivée d'un test du log-rank ajusté sur le statut du score de performance ECOG (0 ou 1)

** Un risque relatif < 1 est en faveur de ZYTIGA

Figure 3 : Courbe de Kaplan Meier de survie pour les patients traités par ZYTIGA ou placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone et des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable



Outre l'observation de l'amélioration de la survie globale et de la rPFS, l'ensemble des critères secondaires était en faveur de ZYTIGA comme suit :

Le délai médian jusqu'à progression du PSA, basé sur les critères PCWG2, était de 11,1 mois pour les patients recevant ZYTIGA et de 5,6 mois pour les patients recevant le placebo (RR = 0,488 ; IC à 95% : [0,420 ; 0,568], p < 0,0001). Le délai jusqu'à progression du PSA était approximativement doublé avec le traitement par ZYTIGA (RR = 0,488). La proportion de patients avec une réponse confirmée sur le taux de PSA était plus grande dans le groupe ZYTIGA que dans le groupe placebo (62% versus 24% ; p < 0,0001). Une augmentation significative du nombre de réponses tumorales complètes et partielles a été observée chez les patients atteints de lésions des tissus mous mesurables et traités par ZYTIGA.

Délai jusqu'à l'utilisation des opiacés pour les douleurs cancéreuses : le délai médian n'a pas été atteint pour les patients recevant ZYTIGA et était de 23,7 mois pour les patients recevant le placebo (RR = 0,686 ; IC à 95% : [0,566 ; 0,833], p = 0,0001).

Délai jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie par agent cytotoxique : le délai médian était de 25,2 mois pour les patients recevant ZYTIGA et de 16,8 mois pour les patients recevant le placebo (RR = 0,580 ; IC à 95% : [0,487 ; 0,691], p < 0,0001)

Délai jusqu'à la détérioration de l'indice de performance à l'échelle ECOG ≥ 1 point : le délai médian était de 12,3 mois pour les patients recevant ZYTIGA et de 10,9 mois pour les patients recevant le placebo (RR = 0,821 ; IC à 95% : [0,714 ; 0,943], p = 0,0053).

Les critères suivants d'évaluation de cette étude démontrent un avantage statistiquement significatif en faveur du traitement par ZYTIGA :

La réponse objective : Une réponse objective a été définie comme la proportion de patients avec une maladie mesurable parvenant à une réponse complète ou partielle selon les critères RECIST (la taille initiale des ganglions lymphatiques devait être ≥ 2 cm pour être considérée comme une lésion-cible). La proportion des patients avec une maladie mesurable initiale ayant une réponse objective était de 36% pour le groupe ZYTIGA et de 16% dans le groupe placebo (p < 0,0001).

Douleur : Le traitement par ZYTIGA a réduit significativement le risque de progression du score moyen de la douleur de 18% par rapport au traitement par placebo (p = 0,0490). Le délai médian jusqu'à la progression était de 26,7 mois dans le groupe ZYTIGA et de 18,4 mois dans le groupe placebo.

Délai jusqu'à la dégradation du FACT-P (score total) : le traitement par ZYTIGA a réduit le risque de dégradation du FACT-P (score total) de 22% par rapport au placebo (p = 0,0028). Le délai médian jusqu'à la dégradation du FACT-P (score total) était de 12,7 mois dans le groupe ZYTIGA et de 8,3 mois dans le groupe placebo.

Étude 301 (patients ayant eu une chimiothérapie antérieure)

Les patients inclus dans l'étude 301 avaient déjà été traités par docétaxel. Il n'était pas nécessaire que les patients présentent une progression de la maladie sous docétaxel, étant donné que le traitement avait pu être arrêté suite à la toxicité de la chimiothérapie. Les patients ont été maintenus sous traitement à l'étude jusqu'à l'observation d'une progression du PSA (confirmée par une augmentation de 25% par rapport à l'état initial/nadir) ainsi que jusqu'à progression radiologique 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 (93,2%) sujets de race blanche, 28 (3,5%) sujets de race noire, 11 (1,4%) sujets asiatiques et 14 (1,8%) sujets d'autres groupes ethniques. Onze pourcent des patients inclus présentaient un indice de performance de 2 à l'échelle ECOG, 70% présentaient des signes radiologiques 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. Onze pourcent 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 (voir Tableau 5).

Tableau 5 : Survie globale des patients traités par ZYTIGA ou par placebo en association avec la prednisonne ou la prednisolone et des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable		
	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Analyse primaire de survie		
Décès (%)	333 (42%)	219 (55%)
Survie médiane (mois) (IC à 95%)	14,8 (14,1 ; 15,4)	10,9 (10,2 ; 12,0)

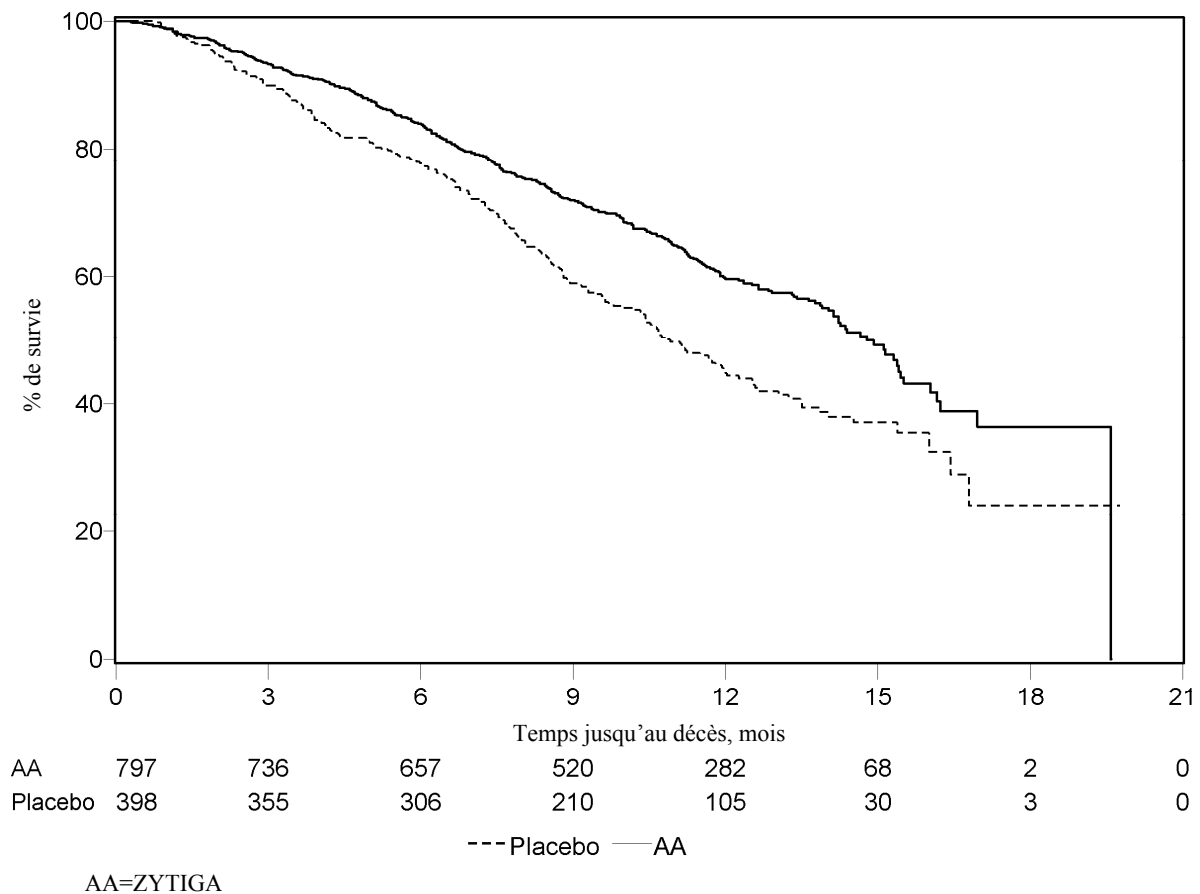
p ^a	< 0,0001	
Risque relatif (IC à 95%) ^b	0,646 (0,543 ; 0,768)	
Analyse de survie mise à jour		
Décès (%)	501 (63%)	274 (69%)
Survie médiane (mois) (IC à 95%)	15,8 (14,8 ; 17,0)	11,2 (10,4 ; 13,1)
Risque relatif (IC à 95%) ^b	0,740 (0,638 ; 0,859)	

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

^b Le risque relatif est dérivé d'un modèle à risques proportionnels stratifié. Un risque relatif < 1 est en faveur de ZYTIGA.

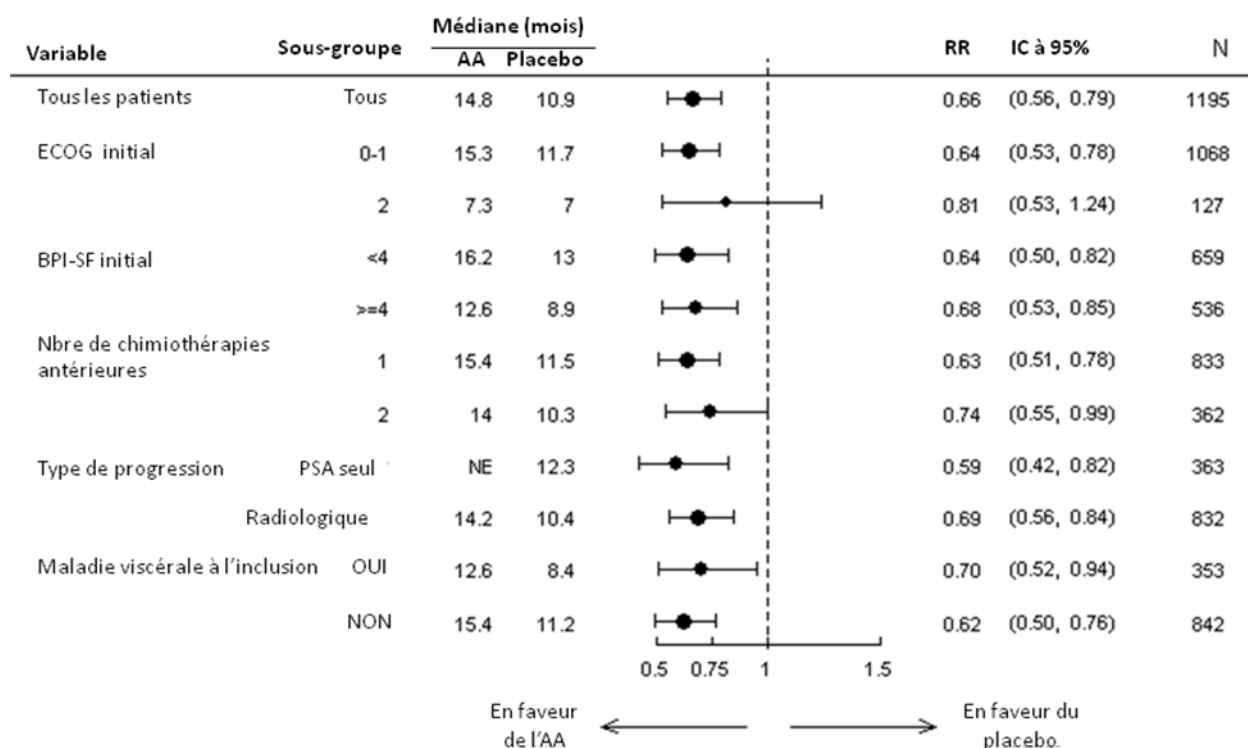
À chaque évaluation après les premiers mois de traitement, la proportion de patients toujours en vie était plus importante dans le groupe ZYTIGA comparé au groupe contrôle (voir Figure 4).

Figure 4 : Courbes de survie de Kaplan Meier pour les patients traités par ZYTIGA ou placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone, et des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable



Les analyses de survie par sous-groupe révèlent un bénéfice de survie constant pour le traitement par ZYTIGA (voir Figure 2).

Figure 5 : 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 radiologique 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 quatre semaines d'intervalle. Le soulagement de la douleur a été évalué uniquement chez les patients présentant un score initial de douleur ≥ 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^e 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^e percentile a été deux 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 des médicaments 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 (voir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Suite à l'administration d'acétate d'abiratérone, la pharmacocinétique de l'abiratérone et de l'acétate d'abiratérone 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'abiratérone est rapidement transformé *in vivo* en abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (voir rubrique 5.1).

Absorption

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

Comparé à une administration à jeun, l'administration d'acétate d'abiratérone avec la nourriture entraîne une augmentation de l'exposition systémique moyenne à l'abiratérone jusqu'à 10 fois (pour l'ASC) et jusqu'à 17 fois (pour la C_{max}), 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 deux heures après le repas et aucun aliment ne doit être ingéré pendant au moins une heure après la prise de ZYTIGA. Les comprimés doivent être avalés en entier, avec de l'eau (voir rubrique 4.2).

Distribution

Dans le plasma humain, la fixation protéique de la ^{14}C -abiratérone est de 99,8%. Le volume de distribution apparent est d'environ 5 630 L, ce qui suggère une large distribution de l'abiratérone vers les tissus périphériques.

Biotransformation

Après administration orale de gélules de ^{14}C -acétate d'abiratérone, l'acétate d'abiratérone est hydrolysé en abiratérone, 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'abiratérone. Sur 15 métabolites détectables, deux métabolites principaux, le sulfate d'abiratérone et le sulfate de N-oxyde-abiratérone, 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'abiratérone est d'environ 15 heures. Après administration orale de 1 000 mg de ^{14}C -acétate d'abiratérone, 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 1 000 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.

L'utilisation de ZYTIGA doit être évaluée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée chez lesquels le bénéfice doit être nettement supérieur au risque potentiel (voir les rubriques 4.2 et 4.4). ZYTIGA ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Pour les patients qui développent une hépatotoxicité en cours de traitement, un arrêt du traitement et une adaptation de la dose peuvent être nécessaires (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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'abiratéronne après administration d'une dose unique de 1 000 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 (voir rubrique 4.2). 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.

5.3 Données de sécurité précliniques

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'acétate d'abiratéronne. Toutes les modifications hormonales liées au traitement ont été réversibles ou résolutive après une période de récupération de quatre semaines.

Dans les études de fécondité chez le rat mâle et femelle, l'acétate d'abiratéronne a réduit la fécondité ; ceci était complètement réversible en 4 à 16 semaines après l'arrêt de l'acétate d'abiratéronne.

Dans une étude de toxicité chez le rat, l'acétate d'abiratéronne a affecté la grossesse, incluant une diminution de la survie et du poids du fœtus. Des effets sur les organes génitaux externes ont été observés bien que l'acétate d'abiratéronne n'ait pas été tératogène.

Dans ces études de fécondité et de toxicité réalisées chez le rat, tous les effets ont été rapportés à l'activité pharmacologique de l'acétate d'abiratéronne.

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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Povidone (K29/K32)
Silice colloïdale anhydre
Laurylsulfate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons ronds blancs en PEHD munis d'un bouchon sécurité-enfant en polypropylène contenant 120 comprimés. Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Etant 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.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMERO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/714/001

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

Date de première autorisation : 05 septembre 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Janssen-Cilag S.p.A.
Via C. Janssen
IT-04010 Borgo San Michele
Latina
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZYTIGA 250 mg comprimés
Acétate d'abiratéron

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient 250 mg d'acétate d'abiratéron.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du sodium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

120 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Prendre Zytiga au moins deux heures après avoir mangé et ne rien manger pendant au moins une heure après la prise de Zytiga.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent pas manipuler ZYTIGA sans gants.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter tout contenu inutilisé de façon appropriée conformément aux exigences locales.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/714/001

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

ZYTIGA

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZYTIGA 250 mg comprimés
Acétate d'abiratéron

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé contient 250 mg d'acétate d'abiratéron.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et du sodium.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

120 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Prendre Zytiga au moins deux heures après avoir mangé et ne rien manger pendant au moins une heure après la prise de Zytiga.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être ne doivent pas manipuler ZYTIGA sans gants.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

12. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/714/001

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

ZYTIGA 250 mg, comprimés

Acétate d'abiratéronne

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous :

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Zytiga et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zytiga
3. Comment prendre Zytiga
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zytiga
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zytiga et dans quel cas est-il utilisé

Zytiga contient un médicament appelé acétate d'abiratéronne. Zytiga arrête la production de testostérone par votre corps, ce qui peut ralentir la croissance du cancer de la prostate. Il est utilisé chez les hommes adultes pour traiter le cancer de la prostate qui s'est disséminé dans d'autres parties du corps.

Lors de votre traitement par ce médicament, votre médecin vous prescrira également un autre médicament appelé prednisone ou prednisolone. Cela permettra de réduire vos risques de développer une pression artérielle élevée, d'accumuler une quantité excessive d'eau dans votre corps (rétention hydrique), ou de présenter des taux réduits d'un composant chimique appelé potassium dans votre sang.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zytiga

Ne prenez jamais Zytiga :

- si vous êtes allergique à l'acétate d'abiratéronne ou à l'un des autres composants de ce médicament (listés en rubrique 6).
- si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être. Zytiga ne doit pas être utilisé chez les femmes.
- si vous avez une lésion sévère du foie.

Ne prenez pas ce médicament si l'un des cas suivants vous concerne. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament :

- si vous avez des troubles du foie
- si vous avez eu une pression artérielle élevée ou une insuffisance cardiaque ou un faible taux sanguin de potassium
- si vous avez eu d'autres problèmes cardiaques ou vasculaires
- si vous avez un rythme cardiaque rapide ou irrégulier
- si vous êtes essoufflé

- si vous avez pris du poids rapidement
- si vous avez un gonflement des pieds, des chevilles ou des jambes
- si vous avez pris comme traitement du cancer de la prostate, un médicament appelé kétoconazole
- au sujet de la nécessité de prendre ce médicament avec de la prednisone ou de la prednisolone
- au sujet des effets possibles sur vos os
- si vous avez une glycémie (*taux de sucre dans le sang*) élevée

Si vous n'êtes pas sûr(e) que l'un de ces cas vous concerne, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Surveillance des paramètres sanguins

Zytiga peut affecter votre foie, bien qu'il soit possible que vous ne présentiez pas de symptômes. Lors de votre traitement par ce médicament, votre médecin contrôlera votre bilan sanguin afin de rechercher tout effet sur votre foie.

Autres médicaments et Zytiga

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci est important parce que Zytiga peut augmenter les effets d'un certain nombre de médicaments (incluant les médicaments pour le cœur, les tranquillisants et autres). Votre médecin peut vouloir changer la dose de ces médicaments. De plus, certains médicaments peuvent augmenter ou diminuer les effets de Zytiga. Ceci peut entraîner des effets indésirables ou faire que Zytiga ne marche pas aussi bien qu'il le devrait.

Zytiga avec des aliments

- Ce médicament ne doit pas être pris avec la nourriture (voir rubrique 3 : « Prise du médicament »).
- La prise de Zytiga avec de la nourriture peut provoquer des effets indésirables.

Grossesse et allaitement

Zytiga ne doit pas être utilisé chez la femme.

- **Ce médicament peut causer des malformations chez l'enfant à naître s'il est pris par des femmes enceintes, et il ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent un enfant.**
- **Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être doivent porter des gants si elles doivent toucher ou manipuler Zytiga.**
- **Si vous avez des rapports sexuels avec une femme susceptible de tomber enceinte, utilisez un préservatif et une autre méthode de contraception efficace. Si vous avez des relations sexuelles avec une femme enceinte, utilisez un préservatif pour protéger l'enfant à naître.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que ce médicament ait un effet sur votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser certains outils ou machines.

Zytiga contient du lactose et du sodium

- Zytiga contient du lactose (un type de sucre). Si vous avez été informé par votre médecin que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.
- Ce médicament contient également environ 27 mg de sodium par dose quotidienne de quatre comprimés. Ceci est à prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Une diminution des globules rouges, de la libido, une faiblesse musculaire et/ou une douleur musculaire peuvent apparaître.

3. Comment prendre Zytiga

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Combien en prendre

La dose recommandée est de 1 000 mg (quatre comprimés) une fois par jour.

Prise du médicament

- Prenez ce médicament par la bouche.
- **Ne prenez pas Zytiga avec de la nourriture.**
- **Prenez Zytiga au moins deux heures après avoir mangé et ne mangez rien pendant au moins une heure après la prise de Zytiga (Voir rubrique 2 : « Zytiga avec des aliments »).**
- Avalez les comprimés en entier avec de l'eau.
- Ne cassez pas les comprimés.
- Zytiga est pris avec un médicament appelé prednisone ou prednisolone. Prendre la prednisone ou la prednisolone en suivant exactement les indications de votre médecin.
- Vous devez prendre la prednisone ou la prednisolone tous les jours pendant votre traitement par Zytiga.
- La dose de prednisone ou de prednisolone que vous prenez peut devoir être modifiée en cas de survenue d'une urgence médicale. Votre médecin vous préviendra si vous devez changer la dose de prednisone ou de prednisolone que vous prenez. N'arrêtez pas de prendre la prednisone ou la prednisolone à moins que votre médecin ne vous le demande.

Votre médecin peut également vous prescrire d'autres médicaments pendant votre traitement par Zytiga et la prednisone ou la prednisolone.

Utilisation chez les enfants

Ce médicament **ne doit pas** être utilisé chez les enfants et chez les adolescents.

Si vous avez pris plus de Zytiga que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus que vous n'auriez dû, prévenez immédiatement votre médecin ou allez immédiatement à l'hôpital.

Si vous oubliez de prendre Zytiga

- Si vous oubliez de prendre Zytiga ou la prednisone ou la prednisolone, prenez votre dose habituelle le jour suivant.
- Si vous oubliez de prendre Zytiga ou la prednisone ou la prednisolone durant plus d'un jour, contactez votre médecin sans délai.

Si vous arrêtez de prendre Zytiga

N'arrêtez pas de prendre Zytiga ou la prednisone ou la prednisolone, à moins que votre médecin ne vous l'ait dit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre Zytiga et consultez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets suivants:

- Faiblesse musculaire, contractions musculaires ou forts battements du cœur (palpitations). Ces derniers peuvent être le signe d'un faible taux de potassium dans votre sang.

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquents (peut survenir chez plus d'1 personne sur 10) :

Rétention d'eau dans vos jambes ou vos pieds, faible taux sanguin de potassium, pression artérielle élevée, infection des voies urinaires, diarrhée.

Fréquents (peut survenir chez jusqu'1 personne sur 10) :

Taux élevés de graisses dans votre sang, augmentation des résultats des tests de la fonction hépatique, douleur thoracique, troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque, rythme cardiaque rapide, fractures osseuses, indigestion, sang dans les urines, éruption cutanée.

Peu fréquents (peut survenir chez jusqu'1 personne sur 100) :

Troubles des glandes surrénales (en lien avec un déséquilibre des quantités en sel et en eau), faiblesse musculaire et/ou douleur musculaire.

Une perte osseuse peut apparaître chez les hommes traités pour le cancer de la prostate. Zytiga en association avec la prednisone ou la prednisolone peut augmenter la perte osseuse.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Zytiga

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette du flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zytiga

- La substance active est l'acétate d'abiratéron. Chaque comprimé contient 250 mg d'acétate d'abiratéron.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline ; croscarmellose sodique ; lactose monohydraté ; stéarate de magnésium ; povidone ; silice colloïdale anhydre ; et laurylsulfate de sodium (voir la rubrique 2, « Zytiga contient du lactose et du sodium »).

Qu'est-ce que Zytiga et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés de Zytiga sont blancs à blanc cassé, de forme ovale, avec l'inscription «AA250» sur une face.
- Les comprimés sont conditionnés dans un flacon en plastique muni d'un bouchon sécurité enfant. Chaque flacon contient 120 comprimés. Chaque boîte contient un flacon.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgique

Fabricant

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
04010 Borgo San Michele
Latina
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5
Tel. +420 227 012 222

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tó Park
H-2045 Törökbálint
Tel: +36 23 513 858

Malta

Am Mangion Ltd.
Mangion Building,
Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT - Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag BV
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
AT-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
Campo de las Naciones
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 567

Ísland

Janssen-Cilag
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Διανέμεται από:
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 226
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: ++357 22 207 700

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel:+48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Strada Tipografilor Nr. 11-15,
Clădirea S-Park, Corp A2, Etajul 5
013714 București. RO
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK--821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 567

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

Conclusions et motifs scientifiques recommandant la modification des termes de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Conclusions scientifiques

Sur la base du Rapport d'Evaluation du PRAC concernant le PSUR de Zytiga, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Les cas de diarrhée ont été revus de manière cumulative dans ce PSUR. Les informations présentées par le titulaire de l'AMM suggèrent fortement un lien de causalité avec l'abiratéron. En résumé, 75 cas de diarrhée ont été examinés et près de la moitié d'entre eux (n=40) sont des cas médicalement significatifs de diarrhée associés à une déshydratation, un trouble électrolytique ou à une hospitalisation. Près de la moitié des cas médicalement significatifs (n=18) avaient un déchallenge positif. Dix de ces cas n'ont pas eu de facteurs confondant clairs et ont présenté des périodes de latence allant de 4 jours à 3 mois. Il y avait quatre cas avec des périodes de latence qui ont fortement suggérés un rôle causal de l'abiratéron (diarrhée qui s'est développée au cours des 10 premiers jours) et deux cas avec un rechallenge positif. De plus, le taux de diarrhées était significativement plus élevé dans le groupe abiratéron que dans le groupe placebo (respectivement 20,5% et 16,5%) au sein de la population prise en compte dans l'analyse des données de sécurité dans les deux études pivot.

Un examen cumulatif des cas de rhabdomyolyse/myopathie présenté dans ce PSUR a également justifié une mise à jour du RCP afin d'inclure ces Effets Indésirables dans la rubrique 4.8 et une information complémentaire dans la rubrique 4.4. De plus, le PGR doit être mis à jour avec rhabdomyolyse/myopathie comme risque identifié important. En résumé, les données provenant des deux études pivot n'ont démontré aucun déséquilibre dans la proportion de myopathie entre le groupe abiratéron plus prednisolone/prednisone et le groupe placebo plus prednisolone/prednisone (respectivement 0,6% versus. 0,5%). Aucun événement de rhabdomyolyse n'a été rapporté dans ces études. Cependant, dans l'expérience post-commercialisation, 16 cas de rhabdomyolyse/myopathie ont été identifiés. Neuf d'entre eux avaient un lien chronologique peu plausible ou un rechallenge négatif ou il existait des facteurs de confusion. Les sept cas restants ont eu des périodes de latence allant de 2 jours à 4,9 années et cinq cas se sont développés au cours du premier mois de traitement par l'abiratéron. Deux de ces patients ont été traités de façon concomitante avec de la rosuvastatine. Trois cas avaient un déchallenge positif; une insuffisance rénale a été observée dans deux cas et une myoglobulinurie dans un cas supplémentaire. Des valeurs de CPK comprises entre 10 et plus de 300 fois la Limite Supérieure de la Normale ont été signalées dans quatre cas. Ces cas de myopathie et rhabdomyolyse suggèrent fortement un rôle causal de l'abiratéron. Par conséquent, au vu des données disponibles concernant les cas de diarrhée et de rhabdomyolyse/myopathie, le PRAC a considéré que les modifications apportées à l'information produit étaient justifiées.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques faites par le PRAC.

Motifs de recommandation de la modification des termes de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Sur la base des conclusions scientifiques sur Zytiga, l'opinion du CHMP est que le rapport bénéfice-risque du médicament contenant la substance active ABIRATERONE est favorable avec les modifications proposées apportées à l'information produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'Autorisation de Mise sur le Marché soient modifiés.