



 **Zytiga**<sup>®</sup>  
abiraterone acetate

Du temps pour la vie

*PLUS DE TEMPS À VIVRE  
POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE mCRPC.*

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

**INDICATIONS THERAPEUTIQUES ZYTIGA** est indiqué en association avec la prednisonne 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 Propriétés pharmacodynamiques)
- 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.

## ZYTIGA MENTIONS LEGALES REDUITES BASES SUR LE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT EU RCP REVISION DEMAI 2016

*Zytiga, 250mg, comprimés, flacon de 120 Acétate d'abiratéronne*

**COMPOSITION :** Chaque comprimé contient 250 mg d'acétate d'abiratéronne.

**Excipients à effet notable** Chaque comprimé contient 189 mg de lactose et 6,8 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique Liste des excipients.

**INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** ZYTIGA est indiqué en association avec la prednisonne ou la prednisolone :

- 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
- 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.

**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Ce médicament doit être prescrit par un professionnel de santé habilité. **Posologie Adultes :** 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 ci-dessous «Mode d'administration»). La prise des comprimés avec la nourriture augmente l'exposition systémique à l'abiratéronne. ZYTIGA doit être pris avec de faibles doses de prednisonne ou de prednisolone. La dose quotidienne recommandée de prednisonne ou de prednisolone est de 10 mg. La castration médicale par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (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 de traitement et ensuite tous les mois. 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  $\geq 3$  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 I ou à l'état initial. En cas d'oubli d'une dose quotidienne de ZYTIGA, de prednisonne 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. 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 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'abiratéronne d'environ quatre fois suite à l'administration de 1 000 mg endose unique d'acétate d'abiratéronne (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'abiratéronne 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. ZYTIGA ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. **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. **Population pédiatrique** L'utilisation de ZYTIGA dans la population pédiatrique n'est pas justifiée. **Mode d'administration** ZYTIGA est à usage oral. 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. <sup>8</sup>Pour une information complète, se reporter au RCP. **CONTRE-INDICATIONS :** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. - Femmes enceintes ou susceptibles de l'être. - Insuffisance hépatique sévère [Classe C de Child-Pugh]. **MISE 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 (étude301) selon la New York Heart Association (NYHA) ou une insuffisance cardiaque de classe II à IV (étude302) ou avec une mesure de la fraction d'éjection cardiaque (FEVG) <50% ont été exclus des études de phase3 menées avec ZYTIGA. Dans l'étude302, 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. 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, l'alcalémie, 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. Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des patients présentant une hypokaliémie au cours du traitement par ZYTIGA. Évaluez la fonction cardiaque, instaurez une prise en charge appropriée et envisagez l'arrêt de ce traitement en cas de détérioration cliniquement significative de la fonction cardiaque. **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 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. Si les patients développent une hépatotoxicité sévère, (ALAT ou ASAT 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. Il n'y a aucune donnée clinique de sécurité et d'efficacité concernant l'administration de doses multiples d'acétate d'abiratéronne 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. ZYTIGA ne doit pas être utilisé

chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. De rares cas d'insuffisance hépatique aiguë et d'hépatite fulminante, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés après commercialisation. **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 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.

**Interactions avec d'autres médicaments** En raison du risque de diminution de l'exposition à l'abiratéron, les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités au cours du traitement, à moins qu'il n'y ait pas d'alternative thérapeutique.

**EFFETS INDÉSIRABLES : Très fréquents :** infection du tractus urinaire, hypokaliémie, hypertension artérielle, œdème périphérique, diarrhée. **Fréquents :** hypertriglycéridémie, insuffisance cardiaque (regroupant l'insuffisance cardiaque congestive, le dysfonctionnement ventriculaire gauche et la diminution de la fraction d'éjection), angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie, dyspepsie, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, rash, hématurie, fractures (incluant toutes les fractures à l'exception des fractures pathologiques) et de la septicémie. **Peu fréquents :** insuffisance surrénalienne, myopathie, rhabdomyolyse. **Rares :** alvéolite allergique (notifications spontanées issues de l'expérience post-commercialisation), hépatite fulminante, insuffisance hépatique aiguë. **A fréquence indéterminée :** infarctus du myocarde, Allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4 et 4.5 du RCP). \*Pour une information complète, se reporter au RCP.

**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'abiratéron 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. **Grossesse ZYTIGA** ne doit pas être utilisé chez la femme et il est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être. **Allaitement ZYTIGA** ne doit pas être utilisé chez la femme.

**Fertilité** L'acétate d'abiratéron a perturbé la fécondité des rats mâles et femelles, mais ces effets ont été entièrement réversibles.

**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.

**INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : Effets de la nourriture sur l'acétate d'abiratéron** L'administration avec la nourriture augmente de façon significative l'absorption de l'acétate d'abiratéron. L'efficacité et la sécurité d'emploi lorsqu'il est administré avec de la nourriture n'ayant pas été établies, ce médicament ne doit

pas être pris avec de la nourriture.

**Interactions avec d'autres médicaments Effet potentiel d'autres médicaments sur l'exposition à l'abiratéron** Dans une étude pharmacocinétique clinique d'interaction chez des sujets sains pré-traités avec de la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, à la dose de 600 mg par jour pendant 6 jours, suivie d'une dose unique de 1000 mg d'acétate d'abiratéron, l'ASC  $\infty$  plasmatique moyenne de l'abiratéron était diminuée de 55%. Les inducteurs puissants du CYP3A4 (comme par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, la rifabutine, la rifapentine, le phénobarbital, le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) sont à éviter au cours du traitement, à moins qu'il n'y ait pas d'alternative thérapeutique. Dans une autre étude pharmacocinétique clinique d'interaction chez des sujets sains, l'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'abiratéron.

**Effet potentiel sur l'exposition d'autres médicaments** L'abiratéron est un inhibiteur des enzymes hépatiques CYP2D6 et CYP2C8 métabolisant les médicaments. Dans une étude visant à déterminer les effets de l'acétate d'abiratéron (plus prednisone) sur une dose unique de dextrométhorphan comme substrat du CYP2D6, l'exposition systémique (ASC) du dextrométhorphan a été augmentée d'environ 2,9 fois. Une augmentation de l'ASC du dextrométhorphan, métabolite actif du dextrométhorphan, d'environ 33% a été observée. La prudence est recommandée lors de l'administration 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, flécaïne, codéine, oxycodone et tramadol (les trois derniers médicaments nécessitant le CYP2D6 pour la formation de leurs métabolites actifs analgésiques). Dans une étude d'interaction médicamenteuse avec le CYP2C8 chez des sujets sains, l'ASC de la pioglitazone a été augmentée de 46% et les ASC de M-III et M-IV, les métabolites actifs de la pioglitazone, ont chacune diminué de 10% lorsque la pioglitazone était associée avec une dose unique de 1000 mg d'acétate d'abiratéron. Bien que ces résultats indiquent qu'aucune augmentation cliniquement significative de l'exposition n'est attendue lorsque ZYTIGA est associé à des médicaments principalement éliminés par le CYP2C8, les patients doivent être surveillés pour des signes de toxicité liés à un substrat du CYP2C8 à index thérapeutique étroit, s'ils sont utilisés de façon concomitante. In vitro, les métabolites principaux, le sulfate d'abiratéron et le sulfate de N-oxyde-abiratéron, inhibent l'absorption par le transporteur hépatique OATP1B1 ; en conséquence, cela peut augmenter les concentrations des médicaments éliminés par OATP1B1. Il n'existe pas de données cliniques disponibles pour confirmer l'interaction avec le transporteur.

**Utilisation avec les médicaments allongeant l'intervalle QT** Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, la prudence est conseillée lorsque ZYTIGA est administré avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc.

**Utilisation avec la spironolactone** La spironolactone se lie aux récepteurs des androgènes et peut augmenter le taux d'antigène prostatique spécifique (PSA). L'utilisation avec ZYTIGA n'est pas recommandée.

NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : 13/05 E 162/095.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium.

Date de dernière révision du texte sur la base du RCP de l'Agence Européenne du Médicament Mai 2016

CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE LISTE I

DATE DECISION D'ENREGISTREMENT EN ALGERIE : 04/06/2013.

INFORMATION MEDICALE ET PHARMACOVIGILANCE

Service Clients Janssen  
Téléphone : +33 1 55 00 40 03  
E-mail : [medisource@its.jnj.com](mailto:medisource@its.jnj.com)

Date de création des mentions légales : 02/2018.

Basée sur la version du EU RCP du : 05/2016.

\*Pour une information complète, se reporter au RCP.