

*Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé*

Abiratérone Devatis

Composition

Principes actifs

Acétate d'abiratérone.

Excipients

Lactose monohydraté (253,2 mg), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique (E468) et laurylsulfate de sodium (correspond à 12,0 mg de sodium), hypromellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, pelliculage : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer rouge et noir (E172).

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés.

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg d'acétate d'abiratérone (corresp. à 446 mg d'abiratérone).

Comprimés violets, ovales.

Indications/Possibilités d'emploi

Abiratérone Devatis est indiqué en association avec les agonistes de la LH-RH et la prednisone ou la prednisolone pour le traitement du cancer métastatique avancé de la prostate en progression chez des patients déjà traités par docétaxel.

Pour le traitement en association avec des agonistes de la LH-RH et avec de la prednisone ou de la prednisolone pour le traitement du carcinome métastatique de la prostate résistant à la castration (mCRPC), sans métastases viscérales et sans métastases hépatiques, chez des patients asymptomatiques ou ne présentant que des symptômes légers, après échec d'un traitement par suppression androgénique et chez lesquels une chimiothérapie n'est pas indiquée cliniquement.

Pour le traitement en association avec de la prednisone ou de la prednisolone et un traitement par suppression androgénique (ADT) chez des patients présentant un carcinome métastatique de la prostate hormonosensible à haut risque nouvellement diagnostiqué (mHSPC) (voir «Efficacité clinique»).

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

La posologie recommandée d'Abiratérone Devatis est de 1000 mg (deux comprimés pelliculés à 500 mg) en une seule prise quotidienne.

Posologie de la prednisone ou de la prednisolone

En cas de carcinome métastatique de la prostate hormonosensible (mHSPC), Abiratérone Devatis est utilisé avec 5 mg de prednisone ou de prednisolone par jour.

En cas de carcinome métastatique de la prostate résistant à la castration (mCRPC), Abiratérone Devatis est utilisé avec 10 mg de prednisone ou de prednisolone par jour.

Une castration médicale au moyen d'un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) doit être poursuivie pendant le traitement des patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Surveillance recommandée

Les taux de bilirubine et de transaminases sériques doivent être mesurés avant le début du traitement par Abiratérone Devatis, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement, puis une fois par mois. La pression artérielle, le taux de potassium sérique et une éventuelle rétention hydrique doivent être contrôlés une fois par mois.

Les patients présentant un risque important d'insuffisance cardiaque congestive doivent être surveillés toutes les deux semaines au cours des trois premiers mois du traitement, puis une fois par mois (voir «Mises en garde et précautions»).

Chez les patients présentant une hypokaliémie préexistante ou chez les patients développant une hypokaliémie lors d'un traitement par Abiratérone Devatis, un maintien de la kaliémie à $\geq 4,0$ mmol/l doit être pris en considération.

Si les patients développent des toxicités de grade ≥ 3 , incluant hypertension artérielle, hypokaliémie, oedèmes ou d'autres toxicités non liées aux minéralocorticoïdes, le traitement doit être interrompu et une prise en charge médicale appropriée doit être mise en place. Le traitement par Abiratérone Devatis ne doit pas être repris tant que les symptômes de la toxicité n'ont pas régressé au grade 1 ou à l'état initial.

En cas d'oubli d'une dose quotidienne d'Abiratérone Devatis, de prednisone ou de prednisolone, le traitement doit être poursuivi le jour suivant à la dose quotidienne habituelle.

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère.

On ne dispose d'aucune donnée sur la sécurité d'emploi clinique et sur l'efficacité en cas d'administration répétée d'acétate d'abiratérone chez des patients avec insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B ou C selon Child-Pugh). Abiratérone Devatis ne doit pas être administré à des patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère préexistante (voir «Pharmacocinétique» – «Cinétique pour certains groupes de patients»).

Si, à un moment donné pendant le traitement, le patient développe une hépatotoxicité sévère (augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) supérieure à 20× la limite supérieure de la normale), l'administration d'Abiratérone Devatis doit être arrêtée et le patient ne doit plus être traité par Abiratérone Devatis.

En cas d'hépatotoxicité au cours du traitement par Abiratérone Devatis (ALAT ou ASAT supérieure à 5× la limite supérieure de la normale (LSN) ou élévation de la bilirubine supérieure à 3× la LSN), l'administration doit être immédiatement interrompue, jusqu'à ce que les paramètres hépatiques se soient normalisés (voir «Mises en garde et précautions» – «Hépatotoxicité»). Une fois les paramètres hépatiques revenus à leurs valeurs initiales, le traitement peut être repris avec une posologie réduite à 500 mg (un comprimé pelliculé à 500 mg) administrés en une prise quotidienne. En cas de reprise du traitement, les taux de bilirubine et de transaminases sériques des patients doivent être contrôlés au minimum toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois, puis une fois par mois. En cas de réapparition des signes d'hépatotoxicité avec une posologie quotidienne réduite à 500 mg, le traitement par Abiratérone Devatis doit être arrêté.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, puisqu'il n'existe aucune expérience clinique chez les patients présentant à la fois un carcinome de la prostate et une insuffisance rénale sévère, la prudence est recommandée chez ces patients.

Enfants et adolescents

Il n'y a pas d'utilisation justifiée chez l'enfant et l'adolescent.

Femmes

Il n'y a pas d'utilisation justifiée chez la femme.

Mode d'administration

Abiratérone Devatis ne doit pas être pris avec de la nourriture.

Les comprimés doivent être pris en dose unique une fois par jour à jeun.

Abiratérone Devatis doit être pris au plus tôt deux heures après la prise de nourriture et aucune nourriture ne doit être prise ensuite pendant au moins une heure (voir «Pharmacocinétique» - «Absorption»). Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers avec de l'eau, sans être mâchés.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA.

Insuffisance hépatique sévère (classe Child Pugh C).

Abiratérone Devatis coadministré avec de la prednisone ou de la prednisolone est contre-indiqué en association avec le Ra-223 (voir «Mises en garde et précautions»).

Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir «Grossesse, Allaitement»).

Mises en garde et précautions

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

L'inhibition du CYP17 entraînant une stimulation de la production de minéralocorticoïdes (voir «Pharmacodynamique» – «Mécanisme d'action»), Abiratérone Devatis peut provoquer une hypertension artérielle, une hypokaliémie et une rétention hydrique. L'administration concomitante d'un corticoïde inhibe la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), et réduit ainsi l'incidence et la gravité de ces effets indésirables. La prudence est donc recommandée lors du traitement de patients dont la pathologie concomitante pourrait être aggravée par une hypertension artérielle, une hypokaliémie ou une rétention hydrique, notamment une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde récent ou une arythmie ventriculaire. Dans le cadre des observations post-marketing, un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont été observés chez des patients ayant développé une hypokaliémie pendant la prise d'abiratérone ou souffrant d'une affection cardiovasculaire sous-jacente.

La prudence est recommandée en cas d'administration d'Abiratérone Devatis à des patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire. Les patients présentant une hypertension artérielle non traitée, une maladie cardiaque cliniquement significative (p.ex. infarctus du myocarde), un angor sévère ou instable, une insuffisance cardiaque de classe II à IV selon la NYHA (études 3011 et 302) ou III ou IV (étude 301), une fraction d'éjection inférieure à 50% ou une thrombose artérielle datant de moins de 6 mois ont été exclus des essais cliniques. Les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques nécessitant un traitement médical ont été exclus des études 3011 et 302. La sécurité chez les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 50% ou une insuffisance cardiaque de classe II à IV selon la NYHA n'a pas été établie.

Avant de débiter un traitement chez les patients présentant un risque important d'insuffisance cardiaque congestive (p.ex. antécédents d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle non contrôlée ou d'événements cardiaques, tels que cardiopathie ischémique), un contrôle de la fonction cardiaque (p.ex. une échocardiographie) doit être envisagé. Avant de débiter le traitement par Abiratérone Devatis, il convient de traiter une insuffisance cardiaque et d'optimiser la fonction cardiaque. L'hypertension artérielle, l'hypokaliémie et la rétention liquidienne doivent être corrigées et

surveillées. Au cours du traitement, la tension artérielle, la kaliémie, la rétention liquidienne (prise de poids, oedèmes périphériques) et les autres signes et symptômes d'une insuffisance cardiaque doivent être surveillés toutes les deux semaines au cours des trois premiers mois, puis une fois par mois, et les anomalies doivent être corrigées. Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des patients qui ont développé une hypokaliémie en relation à un traitement par abiratérone. Il faut évaluer la fonction cardiaque en fonction de l'indication clinique, instaurer une prise en charge appropriée et envisager l'arrêt du traitement en cas de détérioration cliniquement significative de la fonction cardiaque.

La prudence est de mise lors de l'administration de diurétiques, et plus particulièrement de diurétiques de l'anse hypokaliémiants et d'antagonistes de l'aldostérone. Les antihypertenseurs, comme les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, doivent également être administrés avec prudence. En influant sur la circulation hépatique, les bêtabloquants peuvent altérer les effets de l'abiratérone.

Hépatotoxicité

Lors d'essais cliniques contrôlés, une élévation considérable des taux d'enzymes hépatiques, entraînant un arrêt du traitement ou un ajustement de la posologie a été constatée. Les taux de bilirubine et de transaminases sériques doivent être mesurés avant le début du traitement par Abiratérone Devatis, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement, puis une fois par mois. En cas d'apparition de symptômes indiquant une hépatotoxicité, les taux de transaminases sériques doivent immédiatement être mesurés. Si, à un moment donné du traitement, le patient présente une élévation du taux d'ALAT ou d'ASAT supérieure à 5× la limite supérieure de la normale ou une élévation du taux de bilirubine supérieure à 3× LSN, le traitement par Abiratérone Devatis doit être immédiatement interrompu et une surveillance étroite de la fonction hépatique doit être mise en place. Une reprise du traitement par Abiratérone Devatis ne peut être envisagée qu'après le retour des paramètres hépatiques aux valeurs initiales du patient, avec une posologie réduite (voir «Posologie/Mode d'emploi» – «Patients présentant des troubles de la fonction hépatique»).

Si, à un moment donné du traitement, le patient développe une hépatotoxicité sévère (taux d'ALAT ou d'ASAT supérieur à 20× LSN), l'administration d'Abiratérone Devatis doit être arrêtée et le patient ne doit plus être traité par Abiratérone Devatis.

Après la commercialisation, de rares cas d'insuffisance hépatique aiguë et d'hépatite fulminante, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés (voir «Effets indésirables»).

Prise en charge des situations de stress et sevrage des corticoïdes

La prudence est de rigueur et une surveillance à la recherche d'une insuffisance corticosurrénalienne doit être mise en place si les patients sont contraints d'arrêter la corticothérapie par la prednisone ou la prednisolone. Lorsqu'un arrêt de la corticothérapie devient nécessaire, le traitement par Abiratérone Devatis devrait également être arrêté: Dans le cas où la poursuite du traitement par

Abiratérone Devatis paraîtrait nécessaire en raison de l'absence d'alternatives, la circulation sanguine et les électrolytes devraient faire l'objet d'une surveillance étroite (voir précédemment «Hypertension artérielle, hypokaliémie et rétention hydrique dues à un excès de minéralocorticoïdes»).

En situation de stress (p.ex. radiothérapie, intervention chirurgicale, septicémie), une augmentation de la dose de corticoïdes doit être envisagée.

Densité osseuse

Chez les hommes atteints de carcinome métastatique de la prostate à un stade avancé, le traitement par Abiratérone Devatis en association avec de la prednisone ou de la prednisolone peut entraîner une diminution de la densité osseuse.

Hypoglycémie

Des cas isolés d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients diabétiques qui étaient sous traitement par la pioglitazone ou par le répaglinide et qui avaient reçu l'abiratérone (voir «Interactions» – «Influence de l'abiratérone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments»).

La glycémie des patients diabétiques doit être surveillée.

Traitement précédent par le kétoconazole

Les taux de réponse pourraient être plus faibles chez les patients traités précédemment par le kétoconazole pour un carcinome de la prostate.

Utilisation avec une chimiothérapie

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation concomitante d'abiratérone et d'une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été étudiées. Au cas où une chimiothérapie s'avèrerait nécessaire, le traitement par Abiratérone Devatis devra être arrêté.

Influence sur les muscles squelettiques

Des cas de myopathie ont été rapportés chez des patients traités par abiratérone. Quelques patients ont été atteints de rhabdomyolyse, y compris de défaillance rénale. La plupart des cas sont survenus pendant le premier mois du traitement et ont été réversibles à l'arrêt d'abiratérone. La prudence est de rigueur chez les patients traités simultanément par des médicaments associés à la survenue d'une myopathie/rhabdomyolyse.

Interaction avec des inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante d'acétate d'abiratérone et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, a réduit l'exposition à l'abiratérone d'environ 55%, ce qui pourrait s'accompagner d'une réduction de l'efficacité. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 tels que phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, rifabutine, phénobarbital ou millepertuis (*Hypericum*

perforatum) doit être évitée pendant le traitement par Abiratérone Devatis, à moins qu'il n'y ait pas d'alternative thérapeutique.

Utilisation en association avec du dichlorure de radium²²³ (Ra-223)

Le traitement par l'acétate d'abiratérone et la prednisone/prednisolone est contre-indiqué en association avec le Ra-223 (voir aussi «Contre-indications»). Ceci est motivé par le fait qu'un risque de fractures accru et une tendance à une mortalité accrue ont été observés chez les patients atteints d'un cancer de la prostate symptomatique ou paucisymptomatique au cours des études cliniques. Il est recommandé de ne pas instaurer de traitement par le Ra-223 moins de 5 jours après la prise de la dernière dose d'Abiratérone Devatis associé avec de la prednisone/prednisolone.

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 24,0 mg de sodium par dose quotidienne (1000 mg), ce qui équivaut à 1,2% de l'apport alimentaire quotidien maximum recommandé par l'OMS de 2 g pour un adulte.

Interactions

L'administration d'abiratérone avec la nourriture augmente jusqu'à 17 fois l'absorption de l'abiratérone. *Abiratérone Devatis ne doit donc pas être pris avec de la nourriture* (voir «Posologie/Mode d'emploi», «Pharmacocinétique»).

Influence d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'abiratérone

Une étude d'interactions avec la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, a montré une réduction de l'exposition à l'abiratérone de 55% (voir «Mises en garde et précautions»).

Une étude d'interactions avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, n'a pas montré d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de l'abiratérone.

Influence de l'abiratérone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

In vitro, l'abiratérone est un inhibiteur puissant du CYP1A2, du CYP2D6 et du CYP2C8, ainsi qu'un inhibiteur faible des CYP3A4, CYP2B6 et CYP2C19. *In vitro*, les métabolites principaux de l'abiratérone sont des inhibiteurs du CYP2C8. *In vitro*, l'abiratérone et ses métabolites principaux ont exercé une inhibition du transporteur hépatique d'influx OATP1B1. Il n'existe aucune donnée clinique confirmant une interaction avec le transporteur.

Avec le dextrométhorphan (substrat du CYP2D6), une augmentation de l'exposition systémique au dextrométhorphan (ASC) d'environ 200% a été observée. Une augmentation d'environ 33% de l'ASC_{24 h} du dextrométhorphan, métabolite actif du dextrométhorphan, a été observée. La prudence est

donc recommandée lors de l'administration d'Abiratérone Devatis avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6.

Aucune interaction cliniquement significative avec la théophylline (substrat du CYP1A2) n'a été constatée.

Dans une étude d'interaction du CYP2C8 menée chez des volontaires sains, lors de l'administration concomitante de pioglitazone et d'une dose unique de 1000 mg d'acétate d'abiratérone, l'AUC de la pioglitazone a augmenté de 46% et les AUC de l'M-III et l'M-IV, les métabolites actifs de la pioglitazone, ont chacune diminué de 10%. Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes d'une toxicité induite par un substrat du CYP2C8 à marge thérapeutique étroite, si celui-ci est administré simultanément à l'abiratérone. La pioglitazone et le répaglinide sont des exemples de médicaments métabolisés par le CYP2C8 (voir «Mises en garde et précautions» – «Hypoglycémie»). La spironolactone se lie aux récepteurs des androgènes et peut faire augmenter le taux sérique de l'antigène spécifique de la prostate (PSA).L'utilisation concomitante d'Abiratérone Devatis n'est pas recommandée (voir «Propriétés/Effets»).

Grossesse, Allaitement

Grossesse

Abiratérone Devatis n'est pas indiqué chez la femme. Abiratérone Devatis ne doit en aucun cas être administré à des femmes enceintes. L'exposition à des inhibiteurs du CYP17 entraîne des variations des concentrations hormonales et altère le développement du fœtus (voir «Données précliniques»). La présence d'abiratérone ou de ses métabolites dans le sperme n'est pas connue. L'utilisation d'un préservatif est en tout état de cause nécessaire en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte. L'utilisation d'un préservatif associée à une autre méthode efficace de contraception est nécessaire en cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer.

Allaitement

On ignore si l'abiratérone ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Abiratérone Devatis ne doit en aucun cas être administré à des femmes allaitantes.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Les effets d'Abiratérone Devatis sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont fait l'objet d'aucune étude. Il n'y a pas lieu de supposer qu'Abiratérone Devatis ait un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Effets indésirables

Dans une analyse combinée d'études cliniques de phase III portant sur abiratérone, les effets indésirables suivants sont apparus chez $\geq 10\%$ des patients: hypertension artérielle, œdèmes périphériques, hypokaliémie, infections urinaires et élévation du taux d'aspartate aminotransférase et/ou élévation du taux d'alanine aminotransférase.

L'administration concomitante d'un corticoïde réduit l'incidence et la gravité des effets indésirables liés aux minéralocorticoïdes (voir «Mises en garde et précautions»).

Ci-dessous sont énumérés les effets indésirables observés dans les études cliniques (n=2659) ou depuis la commercialisation. Les effets indésirables sont répertoriés par classe de système d'organes selon la classification MedDRA et par fréquence selon la convention suivante:

très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($< 1/10, \geq 1/100$); occasionnels ($< 1/100, \geq 1/1000$); rares ($< 1/1000, \geq 1/10'000$); très rares ($< 1/10'000$) et fréquence inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). L'indication des catégories de fréquence des effets indésirables observés après la mise sur le marché repose sur la fréquence des rapports spontanés.

Infections et infestations

Très fréquents: infections des voies urinaires (10%).

Fréquents: septicémie.

Affections du système immunitaire (hypersensibilité)

Très rares: réaction anaphylactique* (réactions allergiques sévères incluant notamment, mais non exclusivement, des difficultés à avaler ou à respirer, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou du pharynx ou une éruption cutanée prurigineuse (urticaire)).

Affections endocriniennes

Occasionnels: insuffisance corticosurrénalienne.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: hypokaliémie (20%; grade 3: 5% et grade 4: <1%).

Fréquents: hypertriglycéridémie.

Fréquence inconnue: hypoglycémie.

Affections cardiaques

Fréquents: tachycardie, fibrillation auriculaire, arythmie, angor, insuffisance cardiaque.

Fréquence inconnue: infarctus du myocarde, allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes (observés chez des patients ayant développé une hypokaliémie ou souffrant d'une affection cardiovasculaire sous-jacente).

Affections vasculaires

Très fréquents: hypertension (21%; grade 3: 6% et grade 4: 0%).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rares: alvéolite allergique.*

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: diarrhée.

Fréquents: dyspepsie.

Affections hépatobiliaires

Très fréquents: élévation de l'ALAT et/ou de l'ASAT (y compris trouble de la fonction hépatique) (13%; grade 3: 4% et grade 4: <1%).

Rares: hépatite fulminante, insuffisance hépatique aiguë.*

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Occasionnels: rhabdomyolyse, myopathie.*

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquents: hématurie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: œdèmes périphériques (20%; grade 3: ≤1% et grade 4: <1%).

Lésions, intoxications et complications d'interventions

Fréquents: fractures (y compris ostéoporose et toutes les fractures sauf les fractures pathologiques) (grade 4: <1%).

*effets indésirables observés après l'autorisation de mise sur le marché.

Description d'effets indésirables spécifiques et informations complémentaires

Dans la population hormonosensible (étude 3011), une incidence supérieure de l'hypertension artérielle et de l'hypokaliémie a été observée. Une hypertension artérielle a été rapportée chez 36,7% des patients de la population hormonosensible (étude 3011), contre 11,8% et 20,2% dans les études 301 et 302. Une hypokaliémie a été observée chez 20,4% des patients de la population hormonosensible (étude 3011), contre 19,2% et 14,9% dans les études 301 et 302.

L'incidence et la gravité des effets indésirables étaient supérieures dans le sous-groupe de patients ayant présenté un statut de performance ECOG initial de grade 2, ainsi que chez les patients plus âgés (≥75 ans).

Réactions cardiovasculaires

Dans le cadre des études de phase III, les incidences des effets indésirables cardiovasculaires survenus chez les patients ayant pris de l'acétate d'abiratérone, par rapport aux incidences observées chez les patients ayant pris un placebo, étaient les suivantes: arythmies: 9,5% contre 7,0% (fibrillations auriculaires: 2,6% contre 2,0%, tachycardie: 1,9% contre 1,0%), angine de poitrine: 1,7% contre 0,8% et défaillance cardiaque: 2,6% contre 0,9%.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

L'expérience de surdosages avec abiratérone est limitée chez l'être humain.

Il n'y a pas d'antidote spécifique. En cas de surdosage, l'administration d'Abiratérone Devatis doit être arrêtée et une prise en charge générale doit être mise en place, notamment la surveillance d'une éventuelle arythmie. La fonction hépatique doit également être contrôlée.

Propriétés/Effets

Code ATC

L02BX03

Mécanisme d'action

L'acétate d'abiratérone est transformé in vivo en abiratérone, un inhibiteur sélectif de l'enzyme 17 α -hydroxylase/C17, 20-lyase (CYP17) qui bloque directement la conversion de la prégénolone en 17OH-prégénolone, qui ne peut à son tour se convertir en DHEA. Cette inhibition entraîne une interruption de la production de glucocorticoïdes (p.ex. cortisol), de la biosynthèse des œstrogènes (œstrone, œstradiol) dans la corticosurrénale et de la biosynthèse des androgènes (DHEA et testostérone) dans les testicules, les glandes surrénales et la prostate ainsi que dans la tumeur.

Pharmacodynamique

Abiratérone diminue les taux sériques de testostérone et des autres androgènes à des niveaux inférieurs à ceux atteints lors de l'utilisation des agonistes de la LH-RH seuls ou après une orchidectomie.

En raison de la disparition de la régulation de l'ACTH par le cortisol, la production de minéralocorticoïdes est augmentée (corticostérone). C'est la raison pour laquelle la sécrétion d'ACTH doit être supprimée par l'administration concomitante de prednisolone/prednisone.

Effets sur l'intervalle QT

Dans le cadre d'une étude d'innocuité cardiovasculaire, aucun effet significatif ou cliniquement significatif de l'acétate d'abiratérone sur l'intervalle QT/QTc n'a été constaté chez les patients atteints de carcinome métastatique de la prostate à un stade avancé.

Utilisation de la spironolactone

Chez les patients des études cliniques pivots avec abiratérone, l'utilisation de la spironolactone n'était pas autorisée car la spironolactone se lie aux récepteurs des androgènes et peut entraîner une augmentation du taux de PSA.

Efficacité clinique

L'efficacité d'abiratérone a été évaluée au cours de trois essais cliniques de phase III, multicentriques, contrôlés contre placebo et randomisés (études 3011, 302 et 301) menées chez des patients atteints d'un carcinome métastatique de la prostate naïfs de traitement hormonal ou d'un carcinome métastatique de la prostate résistant à la castration.

L'étude 3011 a inclus des patients présentant un carcinome métastatique de la prostate nouvellement diagnostiqué (au cours des 3 mois précédant la randomisation) et qui présentaient des facteurs pronostiquant un risque élevé. Un pronostic de risque élevé a été défini de la manière suivante: présence d'au moins 2 des 3 facteurs de risque suivants: (1) score de Gleason ≥ 8 ; (2) présence d'au

moins 3 lésions à la scintigraphie osseuse; (3) présence de métastases viscérales mesurables (hors atteinte ganglionnaire).

Dans le bras actif, abiratérone a été administré à la posologie de 1000 mg par jour en association à une faible dose de prednisone ou de prednisolone (5 mg par jour) et à un ADT (agoniste de la LH-RH ou orchidectomie) (traitement standard). Les patients du bras témoin ont reçu un ADT et des placebos pour abiratérone et pour la prednisone.

Dans les deux études 301 et 302, tous les patients ont été traités par un agoniste de la LH-RH (sauf suite à une orchidectomie). Abiratérone a été administré à une dose de 1000 mg par jour en association avec la prednisone ou la prednisolone à une dose 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 de 5 mg, deux fois par jour.

Étude 3011 (patients présentant un carcinome métastatique de la prostate à haut risque nouvellement diagnostiqué et naïfs d'hormones (mHNPC) ou un carcinome métastatique de la prostate hormonosensible (mHSPC))

Au cours de l'étude 3011 (n=1199), l'âge médian des patients inclus était de 67 ans. Le statut de performance ECOG était de 0 ou de 1 pour 97% des patients. Les patients présentant des métastases cérébrales connues, une hypertension artérielle non contrôlée, une cardiopathie significative ou une insuffisance cardiaque de classe II-IV selon la NYHA ont été exclus de la participation à l'étude. Les patients ayant bénéficié au préalable d'un traitement médicamenteux, d'une radiothérapie ou d'un traitement chirurgical du carcinome métastatique de la prostate ont été exclus, exceptés ceux ayant bénéficié d'un traitement par ADT d'une durée maximale de 3 mois, d'un cycle de radiothérapie palliative ou d'une intervention chirurgicale visant à traiter les symptômes provoqués par les métastases. Les co-critères d'évaluation primaires de l'efficacité étaient la survie globale (overall survival, OS) et la survie sans progression radiologique (radiographic progression-free survival, rPFS). En plus des co-critères d'évaluation primaires de l'efficacité, les bénéfices du traitement ont également été évalués sur la base de la durée jusqu'à la survenue de complications osseuses (skeletal-related event, SRE), de la durée jusqu'au traitement ultérieur du carcinome de la prostate, de la durée jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie, de la durée jusqu'à la progression de la douleur et de la durée jusqu'à la progression du PSA.

Lors de l'étude 3011, le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, jusqu'à la révocation du consentement, jusqu'à la survenue d'une toxicité intolérable ou jusqu'au décès. La survie sans progression radiologique a été définie comme correspondant au délai entre la randomisation et la progression radiologique ou le décès de toutes causes confondues. La progression radiologique s'est basée sur la progression visible à la scintigraphie osseuse (selon les critères modifiés du PCWG2) ou sur la progression des lésions des tissus mous visibles au scanner ou à l'IRM (selon les critères RECIST 1.1).

Au moment de l'analyse planifiée de la rPFS, 593 événements étaient survenus; 239 (40,0%) des patients traités par abiratérone et 354 (58,8%) des patients traités par le placebo ont présenté une progression prouvée radiologiquement ou sont décédés. Le traitement par abiratérone a démontré une réduction statistiquement significative du risque de progression radiologique ou de décès de 53% par rapport au traitement par le placebo (HR=0,466; IC à 95%: 0,394-0,550; $p < 0,0001$). La durée médiane jusqu'à la survenue d'un événement était de 33,0 mois sous l'abiratérone contre 14,8 mois sous le placebo.

L'analyse finale de la survie globale a été réalisée sur la base d'un seuil clinique (clinical cut-off (CCO)) le 15 août 2018, après la survenue de 618 décès: 275 (46%) dans le groupe AA-P et 343 (57%) dans le groupe placebo. La durée médiane de suivi pour tous les participants était de 51,8 mois (PCR3011/Annexe TEFOS08). Le hazard ratio (HR) pour la survie globale était de 0,661 (intervalle de confiance [IC] à 95%: 0,564, 0,775; $p < 0,0001$), ce qui correspond à une réduction du risque de mortalité de 34%. La survie médiane était de 53,3 mois dans le groupe AA-P et de 36,5 mois dans le groupe placebo, la différence de survie médiane entre les deux groupes étant de 16,8 mois.

Une chimiothérapie a été instaurée chez 25% des patients du groupe AA-P et chez 36% des patients du groupe placebo. Le délai médian jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie n'a pas été atteint dans le groupe AA-P et était de 57,6 mois dans le groupe placebo (HR=0,508; IC à 95%: 0,412, 0,627, $p < 0,0001$); ce qui montre que l'AA-P a retardé la nécessité d'instaurer une chimiothérapie. Le taux de 60 mois sans événement (c.-à-d. le pourcentage de patients n'ayant pas nécessité de chimiothérapie dans les 5 ans suivant le début du traitement de l'étude) était de 66% pour l'AA-P versus 48% pour le placebo.

Étude 302 (patients asymptomatiques ou ne présentant que des symptômes légers, n'ayant pas bénéficié auparavant d'une chimiothérapie)

Randomisés $n=1088$ (bras abiratérone: 546, bras placebo: 542).

L'âge moyen était de 70 ans, la maladie était présente depuis une durée médiane de 5,3 ans et un traitement par agonistes de la LH-RH était en cours depuis 40 mois. Les patients atteints de métastases viscérales ont été exclus. Conformément au questionnaire Brief Pain Inventory Short Form (douleur la plus intense au cours des 24 dernières heures), 66% des patients étaient asymptomatiques et 26% avaient des symptômes légers au moment de l'inclusion dans l'étude. Le taux de PSA à l'inclusion était de 40 ng/ml (0,3-9726,3). Une opération de la prostate avait été effectuée chez 46% des patients, 54% ont eu une radiothérapie, 4,1% une orchidectomie. Au moment du diagnostic, les stades tumoraux allaient de T1 à T4 et le statut ganglionnaire était NX, N0-N3. Au total, 80% des patients inclus dans l'étude présentaient des métastases osseuses et la moitié des patients ne présentaient que des métastases osseuses. Le traitement associait abiratérone plus 10 mg de prednisone. Le traitement par l'agoniste de la LH-RH était poursuivi. Près de la moitié des patients recevaient un traitement concomitant par bisphosphonates.

Critères de jugement

Deux co-critères de jugement principaux étaient définis: la durée de survie sans progression radiologique rPFS (1^{re} analyse, déc. 2010) et la durée de survie globale (overall survival, OS) (2^e analyse, déc. 2011). Les valeurs prédéfinies de p étaient de 0,01 respectivement 0,04. La rPFS était définie comme la progression de la maladie, documentée soit par scanner/IRM (critères RECIST), par scintigraphie osseuse ou par le décès. Une progression à la scintigraphie osseuse était présente lorsque: a) au cours des 12 premières semaines la scintigraphie osseuse mettait en évidence ≥ 2 nouvelles lésions (critères PCWG2) avec confirmation par une seconde scintigraphie après ≥ 6 semaines montrant ≥ 2 lésions additionnelles (soit au total un minimum de 4 lésions); ou b) ≥ 2 nouvelles lésions ont été mises en évidence par scintigraphie osseuse plus de 12 semaines après la randomisation, avec confirmation par une seconde scintigraphie après ≥ 6 semaines (au moins 2 lésions).

De nombreux critères de jugement secondaires avaient été retenus pour cette étude, tels que la durée jusqu'à la chimiothérapie, la durée jusqu'au recours aux opiacés, la durée jusqu'à l'aggravation de l'état général selon les critères ECOG, la durée jusqu'à la progression du PSA, la durée jusqu'à la dégradation de la qualité de vie (score total à l'échelle FACT-P), la durée jusqu'à l'aggravation subjective des douleurs (Brief Pain Inventory Short Form, BPI-SF). D'autres critères secondaires étaient la réponse du PSA, le taux de réponse global, la durée de la réponse, la durée jusqu'à une augmentation d'au moins 30% de l'utilisation d'analgésiques (score de 0 à 3, déterminé lors de deux mesures à 4 semaines d'intervalle).

Le médicament à l'étude était généralement arrêté lorsqu'une progression radiologique était confirmée (confirmed rPFS), mais il pouvait aussi être poursuivi si les douleurs ne s'étaient pas aggravées et si le médecin-investigateur estimait qu'aucune alternative thérapeutique n'était disponible. D'autre part, le médicament à l'étude pouvait également être arrêté sans progression radiologique en cas d'«unequivocal clinical progression» [appelée simplement progression clinique ci-dessous], c'est-à-dire nécessité d'avoir recours à des opiacés en i.v. pendant 7 jours ou à des opiacés oraux pendant au moins 3 semaines, ou nécessité d'une chimiothérapie ou aggravation de l'état général (ECOG 3).

Résultats

rPFS

Lors de la première analyse (après 401 événements), 150 (28%) patients du bras abiratérone et 251 (46%) patients du bras placebo présentaient une progression. La durée médiane jusqu'à la progression a été non évaluable (NE) sous abiratérone contre 8,28 mois sous placebo; HR 0,425 (0,347, 0,522), $p < 0,0001$.

Dans la deuxième analyse (après un total de 607 événements observés), une progression est survenue chez 271 (50%) patients du bras abiratérone et chez 336 (62%) patients du bras placebo.

La médiane de la durée de survie sans progression (Kaplan-Meier) était à ce moment-là de 16,5 mois sous abiratérone contre 8,3 mois sous placebo. Le HR était de 0,530 (0,451, 0,623, $p < 0,0001$) et donc cohérent avec la première analyse.

OS

Dans l'analyse intermédiaire planifiée après un total de 333 (147 vs 186) événements observés, la survie globale (OS) a été plus longue sous abiratérone que sous placebo, avec une réduction du risque de décès de 25% [HR 0,752 (0,606, 0,934)]. La valeur de p a été de 0,0097 et n'a pas atteint le seuil prédéfini de significativité statistique. Kaplan-Meier NE vs 27,24 mois.

L'analyse finale de l'OS a été réalisée après un total de 741 (354 vs 387) événements observés (un suivi moyen de 49 mois). Une OS statistiquement significative en faveur du groupe traité par abiratérone a été observée, avec une réduction de 19,4% du risque de décès (HR=0,806; IC à 95%: 0,697-0,931, $p = 0,0033$) et une augmentation de la survie globale moyenne de 4,4 mois (34,7 mois sous abiratérone contre 30,3 mois sous placebo). Cette augmentation a été observée bien que 44% des patients du bras placebo aient reçu abiratérone en traitement secondaire.

ORR

Le taux de réponse était de 35,5% sous abiratérone et de 15,6% sous placebo et la réponse complète de 10,9% vs 3,7%.

Chez les patients ne présentant que des métastases osseuses, l'effet a été démontré pour le critère rPFS (HR de 0,48 [0,34, 0,69] $p < 0,0001$), et chez les patients ne présentant que des métastases osseuses et un traitement préalable par bisphosphonates, seule une tendance favorable a pu être mise en évidence (HR de 0,65 [0,39, 1,08], $p < 0,959$).

La durée jusqu'à la chimiothérapie (le plus souvent docétaxel) était de 25,17 vs 16,8 mois, la durée jusqu'à la progression du PSA de 11,07 vs 5,55 mois, la durée jusqu'à la progression au BPI-SF (items 3-6) de 26,7 vs 18,4 mois, la durée jusqu'à la nécessité d'un traitement par opiacés 33,4 vs 23,4 mois, la durée jusqu'à la dégradation de la qualité de vie au FACT-P (score total) de 12,65 vs 8,31 mois.

Étude 301

Randomisés $n=1195$ (bras abiratérone: 797, bras placebo: 398).

Âge moyen: 69 ans, 27,7% >75 ans. 11% ECOG- 2.

90% des patients présentaient des métastases osseuses, 45% des métastases ganglionnaires, 12% des métastases pulmonaires et 11% des métastases hépatiques.

70% des patients inclus dans l'étude présentaient une progression radiologique, 30% une progression clinique. 70% avaient déjà reçu une chimiothérapie par un agent cytotoxique et 30% en avaient reçu deux.

La première analyse effectuée après 552 décès a révélé que 42% des patients du bras abiratérone (333 patients sur 797) et 55% des patients du bras placebo (219 patients sur 398) étaient décédés.

Le critère primaire d'efficacité était la médiane de la durée de survie globale (OS, overall survival). Celle-ci s'élevait à 14,8 mois sous abiratérone contre 10,9 mois sous placebo (hazard ratio 0,646 [0,543, 0,768], $p < 0,0001$).

Une autre analyse sur la survie globale a été réalisée après 775 décès (soit 97% des décès planifiés pour l'analyse finale). Dans cette analyse, l'OS médiane était de 15,8 mois sous abiratérone contre 11,2 mois sous placebo (hazard ratio 0,740 [0,638, 0,859]). Ces résultats étaient donc cohérents avec ceux de la première analyse.

La survie médiane sans progression radiologique de la maladie était de 5,6 mois sous abiratérone et de 3,6 mois sous placebo (HR=0,673; IC à 95%: 0,585-0,776, $p < 0,0001$). Le taux de réponse objective s'élevait à 14% vs 2,8%. Les patients sous abiratérone 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 avant progression du taux de PSA était de 10,2 mois sous abiratérone et de 6,6 mois sous placebo (HR=0,580; IC à 95%: 0,462-0,728, $p < 0,0001$).

Les critères liés à la qualité de vie étaient les suivants: un soulagement de la douleur a été observé chez 44% des patients sous abiratérone contre 27% de ceux sous placebo ($p = 0,0002$). En outre, la proportion de patients ayant ressenti une augmentation de la douleur a été plus faible sous abiratérone que sous placebo. Par ailleurs, une plus faible proportion de patients appartenant au groupe traité par abiratérone a présenté des complications osseuses par rapport au groupe placebo.

Pharmacocinétique

Absorption

La biodisponibilité absolue n'a fait l'objet d'aucune étude. Après administration orale à jeun, la concentration plasmatique maximale d'abiratérone est atteinte après environ 2 heures.

L'administration d'acétate d'abiratérone avec de la nourriture entraîne une augmentation de l'exposition systémique pouvant atteindre un facteur de 17 selon la teneur en graisse des aliments. C'est pourquoi Abiratérone Devatis ne doit pas être pris avec de la nourriture.

Distribution

Dans le plasma, la fixation protéique est de 99,8%. Le volume de distribution apparent est d'environ 5630 l.

Métabolisme

L'acétate d'abiratérone est hydrolysé en abiratérone, elle-même métabolisée par 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

La demi-vie plasmatique moyenne est d'environ 15 heures. 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'abiratérone et l'abiratérone sous forme inchangée (respectivement environ 55% et 22% de la dose administrée).

Cinétique pour certains groupes de patients

Troubles de la fonction hépatique

Après une dose unique, chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée, l'augmentation de l'exposition systémique atteignait des facteurs respectifs de 1,1 et de 3,6. Il n'existe aucune donnée sur la sécurité clinique et l'efficacité de l'acétate d'abiratérone après administration répétée chez des patients insuffisants hépatiques modérés (Child Pugh B). Les insuffisants hépatiques sévères (Child Pugh C) n'ont pas été inclus dans les études.

Troubles de la fonction rénale

Aucune augmentation de l'exposition systémique n'a été mise en évidence chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse.

Données précliniques

Après un traitement chronique, on a observé à partir de la semaine 13 chez les rats et les singes, au niveau du foie, une hyperplasie des voies biliaires et des cellules ovaies, associée à un taux élevé de phosphatases alcalines sériques et/ou une élévation globale du taux de bilirubine. À l'issue d'une période de récupération de quatre semaines, les modifications des paramètres sériques se sont avérées réversibles, alors que l'hyperplasie des voies biliaires et des cellules ovaies a persisté. Des cas de cataractes ont été observés chez le rat au bout de 26 semaines de traitement. Ces modifications persistaient à l'issue d'une période de récupération de quatre semaines. Aucun cas de cataracte n'a été observé chez le singe au bout de 39 semaines de traitement.

Toxicité sur la reproduction

Lors d'études de fertilité chez des rats mâles et femelles, l'acétate d'abiratérone a réduit la fertilité, un effet complètement réversible 4 à 16 semaines après l'arrêt de l'acétate d'abiratérone.

Lors d'une étude sur la toxicité pour le développement chez le rat, l'acétate d'abiratérone a eu des effets néfastes sur la gestation. Le poids et la survie des fœtus étaient diminués. Une augmentation de l'incidence des anomalies suggère un léger retard de développement. Des effets sur les organes génitaux externes ont été constatés. L'acétate d'abiratérone n'était pas tératogène.

Dans ces études sur la fertilité et la toxicité pour le développement chez le rat, tous les effets résultaient de l'activité pharmacologique de l'abiratérone.

Dans toutes les études de toxicité menées 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 résultaient de l'action pharmacologique de l'abiratérone. Toutes les modifications hormonales liées au traitement ont été réversibles ou ont été résolues après une période de récupération de quatre semaines.

Carcinogénicité et génotoxicité

Dans une étude de 6 mois chez la souris transgénique (Tg.rasH2), l'acétate d'abiratérone n'était pas carcinogène jusqu'à la plus haute posologie testée (750 mg/kg/jour, soit 6,7 fois l'exposition attendue (AUC) chez l'être humain). Dans une étude de carcinogénicité de 24 mois chez le rat, l'acétate d'abiratérone a augmenté l'incidence des néoplasmes des cellules interstitielles au niveau des testicules aux posologies testées allant de 5 à 50 mg/kg/jour. La posologie la plus basse correspond à 0,09 fois l'exposition plasmatique attendue (AUC) chez l'être humain. Ce résultat est considéré comme lié à l'action pharmacologique de l'abiratérone et spécifique au rat. Chez la rate, l'acétate d'abiratérone n'était pas carcinogène à des posologies allant jusqu'à 150 mg/kg/jour.

La batterie standard d'essais de génotoxicité, comprenant un essai de mutation inverse bactérienne in vitro (test d'Ames), un essai d'aberration chromosomique in vitro sur des cellules de mammifères (avec des lymphocytes humains) et un test du micronoyau in vivo mené chez le rat, n'a pas révélé de potentiel génotoxique de l'acétate d'abiratérone et de l'abiratérone.

Remarques particulières

Stabilité

Ce médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Conserver hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Tous les produits non utilisés ou déchets doivent être éliminés de façon appropriée.

Numéro d'autorisation

68981 (Swissmedic).

Présentation

Comprimés pelliculés à 500 mg: 56 [B].

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Juillet 2021.