

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Abirateron EG 250 mg comprimés pelliculés
Abirateron EG 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque 250 mg comprimé pelliculé contient 250 mg d'acétate d'abiratéron.
Chaque 500 mg comprimé pelliculé contient 500 mg d'acétate d'abiratéron.

Excipient à effet notoire

Chaque 250 mg comprimé pelliculé contient 32,3 mg de lactose (34 mg sous forme monohydratée).
Chaque 500 mg comprimé pelliculé contient 64,6 mg de lactose (68 mg sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Abirateron EG 250 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme ovale, portant l'inscription « 250 » en creux sur une face, aux dimensions de 14,2 mm x 7,2 mm.

Abirateron EG 500 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés mauves, de forme ovale, portant l'inscription « 500 » en creux sur une face, aux dimensions d'environ 18,9 mm x 9,5 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Abirateron EG est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans:

- le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) (voir rubrique 5.1)
- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (mCRPC) 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 (mCRPC) 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

Ce médicament doit être prescrit par un professionnel de santé habilité.

Posologie

La dose recommandée est de 1000 mg (quatre comprimés de 250 mg ou deux comprimés de 500 mg) en une seule prise quotidienne, et ne doit pas être administrée avec de la nourriture (voir « Mode d'administration » ci-dessous). La prise des comprimés avec la nourriture augmente l'exposition systémique à l'abiratéron (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Posologie de prednisone ou de prednisolone

Dans le mHSPC, l'Abirateron EG est utilisée en association avec 5 mg de prednisone ou de prednisolone par jour.

Dans le mCRPC, l'Abirateron EG est utilisée en association avec 10 mg de prednisone ou de prednisolone par jour.

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.

Surveillance recommandée

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 trois premiers mois du traitement, puis tous les mois (voir rubrique 4.4).

Chez les patients ayant une hypokaliémie préexistante ou ayant développé une hypokaliémie au cours du traitement par Abirateron EG, on envisagera de maintenir la kaliémie à un taux $\geq 4,0$ mM.

Chez les patients qui développent des toxicités de grade ≥ 3 incluant hypertension artérielle, hypokaliémie, œdème et autres toxicités d'origine non minéralocorticoïde, le traitement doit être interrompu et une prise en charge médicale appropriée instaurée. Le traitement par Abirateron EG ne doit pas être réinstauré 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 d'Abirateron EG, 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 de l'aspartate aminotransférase [ASAT] à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN]), le traitement doit être interrompu immédiatement (voir rubrique 4.4). Lorsque les résultats des tests fonctionnels hépatiques auront réintégré les valeurs initiales, la reprise du traitement peut être effectuée à une dose réduite de 500 mg (deux 250 mg comprimés ou un 500 mg comprimé) une fois par jour. Quant aux patients chez lesquels le traitement a été réinstauré, les taux de transaminases sériques doivent être surveillés au minimum toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois, puis tous les mois. Si l'hépatotoxicité réapparaît à la dose réduite de 500 mg par jour, le traitement doit être arrêté.

À tout moment au cours du traitement, si les patients développent une hépatotoxicité sévère (taux d'ALAT ou d'ASAT 20 fois supérieur à la LSN), le traitement doit être arrêté et ne doit pas être réinstauré 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).

L'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) a été associée à une augmentation de l'exposition systémique à l'abiratéron d'un facteur quatre environ après l'administration de 1000 mg d'acétate d'abiratéron en dose unique (voir rubrique 5.2). Il n'existe pas de données sur la sécurité et l'efficacité clinique observées après l'administration de doses répétées d'acétate d'abiratéron chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh). Aucun ajustement posologique ne peut être prévu. L'utilisation d'Abirateron EG 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 5.2). Abirateron EG ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir les rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (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

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'Abirateron EG dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Abirateron EG est destiné à un usage oral.

Les comprimés sont à prendre à jeun, en une prise quotidienne unique. Abirateron EG doit être pris au moins deux heures après avoir mangé et aucune nourriture ne doit être consommée pendant au moins une heure suivant la prise d'Abirateron EG. Les comprimés d'Abirateron EG 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.)]
- L'abiratéron en association avec la prednisone ou la prednisolone est contre-indiquée en combinaison avec le Ra-223.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

L'abiratéron 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 sévérité de ces effets indésirables. La prudence est recommandée lors du traitement des patients présentant des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par une hausse de la pression artérielle, par une hypokaliémie (p. ex. ceux traités par des glucosides cardiotoniques) ou par une rétention hydrique (p. ex. ceux présentant une insuffisance cardiaque, un angor sévère ou instable, un infarctus du myocarde récent ou une arythmie ventriculaire, ainsi que ceux ayant une insuffisance rénale sévère).

L'abiratéron doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire. Les études de phase 3 menées avec l'abiratéron ont exclu 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), une insuffisance cardiaque de classe II à IV (études 3011 et 302) ou les patients ayant une mesure de la fraction d'éjection cardiaque (FEVG) < 50%. Les études 3011 et 302 ont exclu les patients présentant une fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies cardiaques nécessitant un traitement médical. La sécurité 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 les études 3011 et 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 (p. ex. antécédent d'insuffisance cardiaque, hypertension artérielle non contrôlée ou troubles cardiaques tels qu'une cardiopathie ischémique), il faut envisager de réaliser un bilan cardiaque (p. ex. une échographie cardiaque). Avant le traitement par Abirateron EG, 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 tension artérielle, la kaliémie, la rétention hydrique (prise de poids, œdème périphérique) et d'autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive

doivent être surveillés toutes les 2 semaines pendant 3 mois, puis 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 Abirateron EG. Il faut évaluer la fonction cardiaque selon les besoins cliniques, instaurer une prise en charge appropriée et envisager l'arrêt de ce traitement 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 suggérant l'apparition d'une hépatotoxicité, les transaminases sériques doivent être dosées immédiatement. Si, au cours du traitement, on observe une élévation du taux d'ALAT ou d'ASAT à plus de 5 fois la LSN, le traitement doit être interrompu immédiatement et la fonction hépatique sera étroitement surveillée. La reprise du traitement pourra se faire uniquement lorsque les résultats des tests fonctionnels hépatiques auront réintégré les valeurs initiales et le traitement doit être repris à dose réduite (voir rubrique 4.2).

À tout moment au cours du traitement, si les patients développent une hépatotoxicité sévère (taux d'ALAT ou d'ASAT 20 fois supérieur à la LSN), le traitement doit être arrêté et ne doit pas être réinstauré 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 l'abiraterone dans cette population.

Il n'existe pas de données sur la sécurité et l'efficacité cliniques observées après l'administration de doses répétées d'acétate d'abiraterone chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe B ou C de Child-Pugh). L'utilisation d'abiraterone 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 5.2). L'abiraterone ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir les rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

De rares cas d'insuffisance hépatique aigüe et d'hépatite fulminante, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés après la mise sur le marché (voir rubrique 4.8).

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 l'abiraterone après un 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 peut être indiquée avant, pendant et après la période de stress.

Densité osseuse

Une diminution de la densité osseuse peut survenir chez les hommes atteints d'un cancer métastatique avancé de la prostate. L'utilisation d'abiraterone en association avec un glucocorticoïde peut augmenter cet effet.

Utilisation antérieure de kétoconazole

Des taux de réponse plus faibles peuvent être attendus chez les patients qui ont été traités précédemment par le 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.

Hypoglycémie

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés lorsque l'abiratérone, associée à la prednisone/prednisolone, a été administrée à des patients présentant un diabète préexistant qui recevaient également de la pioglitazone ou du répaglinide (voir rubrique 4.5); par conséquent, la glycémie doit être surveillée chez les patients diabétiques.

Utilisation avec une chimiothérapie

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation concomitante d'abiratérone et d'une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1).

Intolérance aux excipients

Ce médicament contient du lactose.

Ce médicament est contre-indiqué chez 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).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Risques potentiels

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

Effets sur les muscles squelettiques

Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients traités par abiratérone. La plupart des cas sont apparus au cours des 6 premiers mois de traitement; les patients se sont rétablis après l'arrêt de l'abiratérone.

La prudence est recommandée chez les patients traités simultanément par 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'abiratérone, les inducteurs puissants du CYP3A4 doivent être évités au cours du traitement, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique (voir rubrique 4.5).

Association de l'abiratérone et de la prednisone/prednisolone avec le Ra-223

Le traitement par abiratérone et prednisone/prednisolone en association avec le Ra-223 est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) en raison d'un risque accru de fractures et d'une tendance à une mortalité accrue chez les patients atteints du cancer de la prostate asymptomatiques ou légèrement symptomatiques, ainsi qu'observés dans les études cliniques.

Il est recommandé de ne pas instaurer de traitement ultérieur par Ra-223 pendant au moins 5 jours après la dernière administration d'abiratérone associée à la prednisone/prednisolone.

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

Effets de la nourriture sur l'abiratérone

L'administration avec la nourriture augmente de façon significative l'absorption de l'abiratérone.

L'efficacité et la sécurité de ce médicament n'ont pas été établies lorsqu'il est administré avec de la nourriture; dès lors, ce médicament ne doit pas être pris avec de la nourriture (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Interactions avec d'autres médicaments

Effet potentiel d'autres médicaments sur l'exposition à l'abiratérone

Dans une étude pharmacocinétique clinique d'interactions menée 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'abiratérone, l'ASC_∞ plasmatique moyenne de l'abiratérone a été diminuée de 55%.

Les inducteurs puissants du CYP3A4 (comme 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'interactions menée 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 à 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'un facteur 2,9 environ. Une augmentation d'environ 33% l'ASC₂₄ du dextrométhorphan - le métabolite actif du dextrométhorphan - 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. Parmi les médicaments métabolisés par le CYP2D6, citons le métoprolol, le propranolol, le désipramine, la venlafaxine, l'halopéridol, la rispéridone, la propafénone, le flécaïnide, la codéine, l'oxycodone et le tramadol (les trois derniers médicaments ayant besoin du CYP2D6 pour former leurs métabolites actifs analgésiques).

Dans une étude d'interaction médicamenteuse menée 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 à une dose unique de 1000 mg d'acétate d'abiratéron.

Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe de toxicité lié à un substrat du CYP2C8 à index thérapeutique étroit, lorsque ce type de médicament est utilisé de façon concomitante. Parmi les exemples de médicaments métabolisés par le CYP2C8, citons la pioglitazone et le répaglinide (voir rubrique 4.4).

In vitro, les métabolites principaux, le sulfate d'abiratéron et le sulfate de N-oxyde-abiratéron, inhibent l'absorption par le transporteur hépatique OATP1B1; par conséquent, 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.

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, la prudence est conseillée lorsque l'abiratéron est administrée avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments susceptibles d'induire des torsades de pointes, tels que les antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, disopyramide) ou de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, 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 en association avec l'abiratéron n'est pas recommandée (voir rubrique 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'abiratéron chez la femme enceinte; ce médicament n'est pas destiné à être utilisé par les femmes en âge de procréer.

Contraception chez les hommes et les femmes

On ne sait pas si l'abiratéron ou ses métabolites sont présents dans le sperme. L'utilisation d'un

préservatif est requise en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte. En cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer, l'utilisation d'un préservatif associé à une autre méthode de contraception efficace est requise. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Grossesse

L'abiratéron ne doit pas être utilisée chez la femme et est contre-indiquée chez la femme enceinte ou susceptible de l'être (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Allaitement

L'abiratéron ne doit pas être utilisée chez la femme.

Fertilité

L'acétate d'abiratéron a altéré la fertilité 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

L'abiratéron 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

D'après une analyse des effets indésirables rapportés dans les différentes études de phase 3 menées avec l'abiratéron, les effets indésirables observés chez $\geq 10\%$ des patients étaient: œdème périphérique, hypokaliémie, hypertension artérielle, infection du tractus urinaire, augmentation de l'alanine aminotransférase et/ou augmentation de l'aspartate aminotransférase.

Les autres effets indésirables importants incluent des affections cardiaques, une hépatotoxicité, des fractures et l'alvéolite allergique.

Les conséquences pharmacodynamiques du mécanisme d'action de l'abiratéron peuvent entraîner une hypertension artérielle, une hypokaliémie et une rétention hydrique. Au cours des études de phase 3, des réactions indésirables minéralocorticoïdes attendues ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par acétate d'abiratéron que chez les patients sous placebo: hypokaliémie 18% contre 8%, hypertension artérielle 22% contre 16%, rétention hydrique (œdème périphérique) 23% contre 17%. Chez les patients traités par acétate d'abiratéron vs par placebo: des cas d'hypokaliémie de grades 3 et 4 selon la CTCAE (version 4.0) ont été observés respectivement chez 6% et 1% des patients; des cas d'hypertension artérielle de grades 3 et 4 selon la CTCAE (version 4.0) ont été observés respectivement chez 7% et 5% des patients, et des cas de rétention hydrique (œdème périphérique) de grades 3 et 4 ont été observés respectivement chez 1% et 1% des patients. Dans l'ensemble, les réactions minéralocorticoïdes ont été prises en charge médicalement avec succès. L'administration concomitante d'un corticoïde réduit l'incidence et la gravité de ces effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Au cours d'études incluant des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique à un stade avancé, traités par un analogue de la LH-RH ou traités précédemment par orchidectomie, l'abiratéron a été administrée à une dose de 1000 mg par jour en association avec la prednisone ou la prednisolone à faible dose (5 ou 10 mg par jour selon l'indication).

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité

décroissante.

Tableau 1: Effets indésirables observés au cours des essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	infection des voies urinaires
	Fréquent	sepsis
Affections du système	Fréquence indéterminée	réactions anaphylactiques
Affections endocriniennes	Peu fréquent	insuffisance surrénalienne
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	hypokaliémie
	Fréquent	hypertriglycéridémie
Affections cardiaques	Fréquent	insuffisance cardiaque*, angor, fibrillation auriculaire, tachycardie
	Peu fréquent	autres arythmies
	Fréquence indéterminée	infarctus du myocarde, allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires	Très fréquent	hypertension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	alvéolite allergique ^a
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	diarrhée
	Fréquent	dyspepsie
Affections hépato-biliaires	Très fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase et/ou augmentation de l'aspartate aminotransférase ^b
	Rare	hépatite fulminante, insuffisance hépatique aigüe
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	Fréquent	hématurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	œdème périphérique
Lésions, intoxications et complications liées aux	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 l'ostéoporose et toutes les fractures, à l'exception des fractures pathologiques

^a Notifications spontanées issues de l'expérience post-commercialisation

^b L'augmentation de l'alanine aminotransférase et/ou de l'aspartate aminotransférase inclut l'augmentation du taux d'ALAT, l'augmentation du taux d'ASAT et les anomalies de la fonction hépatique.

Les effets indésirables de grade 3 selon la CTCAE (version 4.0) survenues chez les patients traités par acétate d'abiratéron ont été les suivants: hypokaliémie 5%, infection des vies urinaires 2%, augmentation du taux d'alanine aminotransférase et/ou du taux d'aspartate aminotransférase 4%, hypertension artérielle 6%, fractures 2%, œdèmes périphériques, insuffisance cardiaque et fibrillation auriculaire (1% chacun). Une hypertriglycéridémie et une angine de poitrine de grade 3 selon la CTCAE (version 4.0) ont été observées chez moins de 1% des patients. Une infection des voies urinaires, une augmentation du taux d'alanine aminotransférase et/ou une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, une hypokaliémie, une insuffisance cardiaque, une fibrillation auriculaire et des

fractures de grade 4 selon la CTCAE (version 4.0) ont été observés chez moins de 1% des patients.

L'hypertension et l'hypokaliémie ont été observées à une fréquence plus élevée au sein de la population hormonosensible (étude 3011). Une hypertension a été rapportée chez 36,7% des patients dans la population hormonosensible (étude 3011), contre 11,8% et 20,2% respectivement dans les études 301 et 302. Une hypokaliémie a été observée chez 20,4% des patients dans la population hormonosensible (étude 3011), contre 19,2% et 14,9% respectivement dans les études 301 et 302.

L'incidence et la sévérité des événements indésirables étaient plus élevées dans le sous-groupe de patients ayant un indice de performance ECOG2 à l'inclusion et également chez les patients âgés (≥ 75 ans).

Description d'effets indésirables sélectionnés

Effets cardiovasculaires

Les trois études de phase 3 ont exclu 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 NYHA, une insuffisance cardiaque de classe II à IV (études 3011 et 302) ou les patients ayant une mesure de la fraction d'éjection cardiaque (FEVG) $< 50\%$. Tous les patients inclus (groupe traité par la substance active et groupe placebo) ont reçu simultanément 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 sous acétate d'abiratéron, par rapport aux patients sous placebo, s'est établie comme suit: fibrillation auriculaire 2,6% contre 2,0%, tachycardie 1,9% contre 1,0%, angor 1,7% contre 0,8%, insuffisance cardiaque 0,7% contre 0,2%, et arythmies 0,7% contre 0,5%.

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité avec élévation des taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine totale ont été rapportés chez des patients traités par acétate d'abiratéron. Dans les études cliniques de phase 3, une hépatotoxicité de grades 3 et 4 (p. ex. augmentation du taux d'ALAT ou d'ASAT de $> 5 \times$ LSN ou augmentation de la bilirubine de $> 1,5 \times$ LSN) a été rapportée chez 6% des patients traités par acétate d'abiratéron, généralement au cours des 3 premiers mois suivant le début du traitement. Dans l'étude 3011, une hépatotoxicité de grade 3 ou 4 a été observée chez 8,4% des patients traités par abiratéron. Dix patients ayant reçu l'abiratéron ont arrêté le traitement en raison d'une hépatotoxicité; deux présentaient une hépatotoxicité de grade 2, six une hépatotoxicité de grade 3 et deux une hépatotoxicité de grade 4. Aucun patient n'est décédé des suites d'une hépatotoxicité dans l'étude 3011. Au cours des études cliniques de phase 3, les patients ayant un taux initial d'ALAT ou d'ASAT élevé ont été plus susceptibles de présenter une augmentation des résultats des tests fonctionnels hépatiques que ceux qui avaient débuté le traitement avec des valeurs normales. Lorsque des augmentations du taux d'ALAT ou d'ASAT $> 5 \times$ LSN ou de la bilirubine $> 3 \times$ LSN ont été observées, l'acétate d'abiratéron 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 $\times$ LSN et une élévation de la bilirubine de 2 à 6 $\times$ LSN. Après arrêt de l'administration du traitement, les valeurs des tests fonctionnels hépatiques de ces deux patients se sont normalisées et un des patients a été traité à nouveau, sans réapparition 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 acétate d'abiratéron. Les élévations du taux d'aminotransférase ont été normalisées chez tous les patients sauf 3 (2 patients présentant de nouvelles métastases hépatiques multiples et 1 patient présentant une augmentation des ASAT environ 3 semaines après la dernière dose d'acétate d'abiratéron). Dans les études cliniques de phase 3, les arrêts de traitement dus à l'augmentation des ALAT et des ASAT ou à des anomalies de la fonction hépatique ont été rapportés chez 1,1% des patients traités par acétate d'abiratéron et chez 0,6% 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 initialement une hépatite ou des anomalies significatives des tests de la fonction hépatique.

Ainsi, l'étude 3011 a exclu les patients présentant initialement des taux d'ALAT et d'ASAT $> 2,5 \times$ LSN, un taux de bilirubine $> 1,5 \times$ LSN, une hépatite virale active ou symptomatique ou une atteinte hépatique chronique, une ascite ou des troubles hémorragiques secondaires à un dysfonctionnement hépatique. Dans l'étude 301, les patients présentant un taux initial d'ALAT et d'ASAT $\geq 2,5 \times$ LSN en l'absence de métastases hépatiques et $> 5 \times$ 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 $\geq 2,5 \times$ 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 en imposant l'interruption du traitement et en n'autorisant sa reprise qu'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 $> 20 \times$ 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.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

L'expérience de surdosage chez l'homme avec l'abiratérone est limitée.

Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, l'administration doit être suspendue et des mesures de soutien générales doivent être adoptées, 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: endocrinothérapie, autres antagonistes hormonaux et agents apparentés, Code ATC: L02BX03

Mécanisme d'action

L'acétate d'abiratérone 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 prégénolone 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 réduisent 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 abiratérone abaisse le taux de testostérone

sérique à un niveau indétectable (par les méthodes de dosage commercialisées).

Effets pharmacodynamiques

L'abiratéronne réduit 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, qui est indispensable à la biosynthèse des androgènes. Le 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 par taxanes, 38% des patients traités par acétate d'abiratéronne ont vu leur taux de PSA baisser d'au moins 50% par rapport à la valeur initiale, contre 10% des patients du groupe placebo.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité a été établie au cours de trois études cliniques de phase 3, multicentriques, randomisées et contrôlées par placebo (études 3011, 302 et 301) menées chez des patients atteints de mHSPC et de mCRPC. L'étude 3011 incluait des patients atteints d'un mHSPC nouvellement diagnostiqué (au cours des 3 mois précédant la randomisation) et présentant des facteurs pronostiques de haut risque. Le pronostic à haut risque a été défini par la 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 métastase viscérale mesurable (hors atteinte ganglionnaire). Dans le bras actif, l'abiratéronne a été administrée à la dose de 1 000 mg par jour en association avec une faible dose de prednisone (5 mg) une fois par jour en complément d'un ADT (analogue de la LH-RH ou orchidectomie), qui était considéré comme le traitement de référence. Les patients du groupe témoin ont reçu un ADT et des placebos à la place de l'abiratéronne de la prednisone. Les patients inclus dans l'étude 302 étaient naïfs de tout traitement antérieur par docétaxel, tandis que les patients inclus dans l'étude 301 avaient déjà reçu du docétaxel antérieurement. Les patients ont été traités par un analogue de la LH-RH ou avaient été précédemment traités par orchidectomie. Dans le groupe recevant la substance active, l'abiratéronne a été administrée à une dose de 1 000 mg par jour en association avec la prednisone ou la prednisolone à faible dose (5 mg), deux fois par jour. Les patients du groupe témoin ont reçu un placebo et de la prednisone ou une faible dose de prednisolone (5 mg), deux fois par jour.

Les modifications du PSA sérique pris isolément ne sont pas toujours prédictives du bénéfice clinique. Dès lors, dans toutes les études, il a été recommandé que les patients poursuivent leurs traitements jusqu'à ce que les critères d'arrêt soient remplis pour chaque étude, comme spécifié ci-après.

Dans toutes les études, l'utilisation de spironolactone n'a pas été autorisée car la spironolactone se lie aux récepteurs des androgènes et peut donc augmenter le PSA.

Etude 3011 (patients atteints d'un mHSPC à haut risque nouvellement diagnostiqué)

Dans l'étude 3011 (n = 1199), l'âge médian des patients inclus était de 67 ans. Par origine ethnique, le nombre de patients traités par abiratéronne s'établissait comme suit: 832 patients caucasiens (69,4%), 246 patients asiatiques (20,5%), 25 patients noirs ou afro-américains (2,1%), 80 patients d'origine « autre » (6,7%), 13 patients d'origine inconnue/non rapportée (1,1%) et 3 patients originaires d'Alaska ou amérindiens (0,3%). Chez 97% des patients, l'indice de performance ECOG était de 0 ou 1. Les patients présentant des métastases cérébrales connues, une hypertension non contrôlée, une pathologie cardiaque significative ou une insuffisance cardiaque de classe NYHA II à IV ont été exclus. Les patients précédemment traités par pharmacothérapie, radiothérapie ou chirurgie pour leur cancer métastatique de la prostate ont été exclus, à l'exception de ceux ayant reçu au maximum 3 mois de traitement par ADT, ayant suivi une séance de radiothérapie palliative ou ayant subi une intervention chirurgicale visant à traiter les symptômes résultant de la maladie métastatique. Les co-critères primaires d'efficacité étaient la survie globale (OS) et la survie sans progression radiographique (rPFS). Le score médian d'évaluation de la douleur à l'inclusion, mesuré à l'aide du questionnaire BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form), était de 2,0 à la fois dans le groupe de traitement et dans le groupe placebo. Outre les deux critères d'évaluation principaux, les bénéfices du traitement ont également été évalués sur la base du délai de survenue de complications osseuses (SRE), du délai jusqu'au traitement suivant pour le cancer de la prostate, du délai jusqu'à instauration d'une chimiothérapie, du délai jusqu'à progression de la douleur et du délai jusqu'à progression du PSA. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie, retrait du consentement, survenue d'une toxicité inacceptable ou décès du patient.

La survie sans progression radiographique était définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une progression radiographique ou le décès du patient, toutes causes confondues. La progression radiographique incluait la progression visible à la scintigraphie osseuse (selon les critères modifiés du PCWG2) ou la progression des lésions des tissus mous visible à la TDM ou à l'IRM (selon les critères RECIST 1.1).

Une différence significative en termes de rPFS a été observée entre les groupes de traitement (voir Tableau 2 et Figure 1).

Tableau 2: Analyse stratifiée de la survie sans progression radiographique; population en Intention de traiter (étude PCR3011)

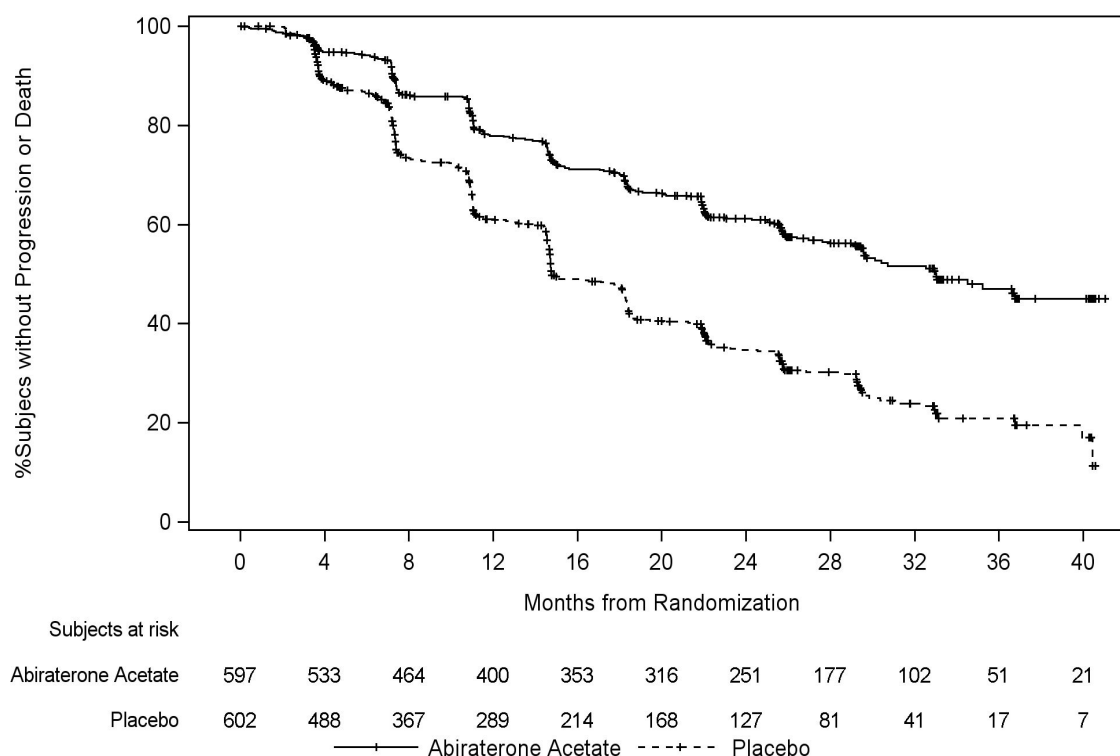
	AA-P	Placebo
Sujets randomisés	597	602
Événement	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Censurés	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Délai de survenue de l'évènement (mois)		
Médiane (IC à 95%)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69 ; 18,27)
Intervalle	(0,0+, 41,0+)	(0,0+ ; 40,6+)
Valeur de p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC à 95%) ^b	0,466 (0,394 ; 0,550)	

Remarque: += observation censurée, NE = non évaluable. La progression radiographique et le décès sont pris en compte dans la définition de l'évènement « rPFS ». AA-P = sujets ayant reçu de l'acétate d'abiraterone et de la prednisone

^a La valeur de p est dérivée d'un test du log-rank stratifié selon le statut de l'indice de performance ECOG (0/1 ou 2) et l'atteinte viscérale (présence ou absence).

^b Le hazard ratio est calculé sur la base d'un modèle à risques proportionnels stratifié. Un hazard ratio < 1 est en faveur de AA-P.

Figure 1: Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression radiographique; population en intention de traiter (étude PCR3011)



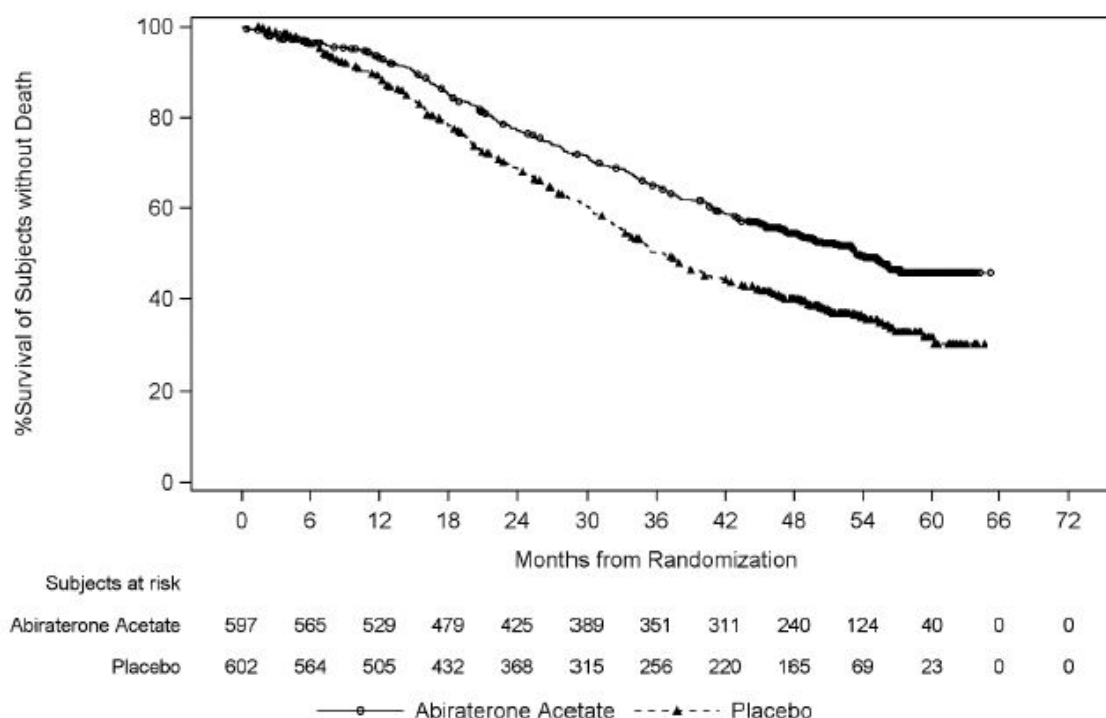
Une amélioration statistiquement significative de l'OS a été observée en faveur du traitement AA-P plus ADT, avec une réduction de 34% du risque de décès comparé au groupe placebo plus ADT (HR = 0,66; IC à 95%: 0,56, 0,78; p< 0,0001) (voir Tableau 3 et Figure 2).

Tableau 3	Survie globale des patients traités par abiratérone ou placebo dans l'étude PCR3011 (analyse en intention de traiter)	
Survie globale	Abiratérone + Prednisone (N=597)	Placebos (N=602)
Décès (%)	275 (46%)	343 (57%)
Survie médiane (mois) (IC à 95%)	53,3 (48,2; NE)	36,5 (33,5; 40,0)
Hazard ratio (IC à 95%) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = non évaluable

¹ Le hazard ratio est calculé sur la base d'un modèle à risques proportionnels stratifié. Un hazard ratio < 1 est en faveur de l'association abiratérone + prednisone.

Figure 2: Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale; population en intention de traiter dans l'étude PCR3011



Les analyses en sous-groupes sont toutes favorables au traitement par abiratérone. Au sein des différents sous-groupes pré-spécifiés, l'effet du traitement par AA+P sur la rPFS et l'OS a été favorable et cohérent avec la population générale de l'étude, excepté pour le sous-groupe de score ECOG 2, pour lequel aucune tendance en termes de bénéfice n'a été observée. Cependant la faible taille d'échantillon (n=40) ne permet pas de tirer de conclusion valide sur la base de ce résultat.

Outre les améliorations observées au niveau de la survie globale et de la rPFS, le bénéfice d'un traitement par abiratérone vs placebo a été démontré sur tous les critères d'évaluation secondaires définis de façon prospective.

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 de 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

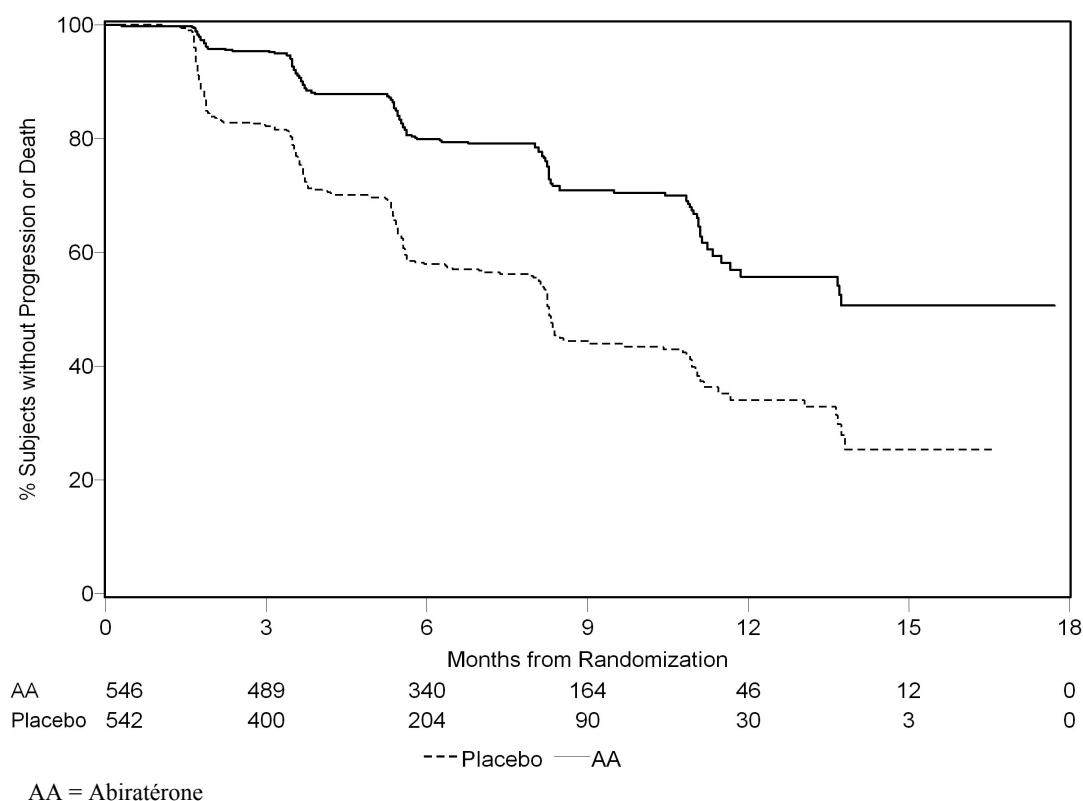
abiratérone plus prednisone ou prednisolone, et de 70 ans pour les patients traités par placebo plus prednisone ou prednisolone. Le nombre de patients traités par abiratérone par groupe ethnique était de 520 sujets de race blanche (95,4%), 15 sujets de race noire (2,8%), 4 sujets asiatiques (0,7%) et 6 sujets d'autres groupes ethniques (1,1%). Dans chacun des deux bras, l'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) était de 0 pour 76% des patients et de 1 pour 24% des patients. Cinquante pour cent des patients présentaient uniquement des métastases osseuses, 31% des patients présentaient des métastases osseuses et des tissus mous ou des ganglions lymphatiques et 19% des patients avaient uniquement 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 radiographique (rPFS). En plus de ces co-critères primaires, le bénéfice a également été évalué sur la base du délai jusqu'à l'utilisation d'opiacés pour les douleurs cancéreuses, du délai jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie, du délai jusqu'à la détérioration de l'indice de performance à l'échelle ECOG ≥ 1 point et du 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 lors de l'apparition d'une progression clinique sans équivoque. Les traitements pouvaient aussi être arrêtés au moment de la confirmation de la progression radiographique, laissée à la discrétion de l'investigateur.

La survie sans progression radiographique (rPFS) 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 reposait sur une évaluation centralisée de la progression radiographique.

Lors de l'analyse planifiée de la rPFS, 401 événements s'étaient produits; soit 150 (28%) patients traités par abiratérone et 251 (46%) patients traités par placebo qui avaient présenté des signes radiographiques de progression ou étaient décédés. Une différence significative de rPFS entre les groupes de traitement a été observée (voir Tableau 4 et Figure 3)

Tableau 4	Etude 302: Survie sans progression radiographique des patients traités par abiratérone ou par placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone ainsi que des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable		
	ABIRATÉRONE (N = 546)		Placebo (N = 542)
	Survie sans progression radiographique (rPFS)		
	Progression ou décès		150 (28%)
	rPFS médiane en mois		251 (46%)
	(IC à 95%)		8,3
	Valeur de p*		(11,66; NE)
			(8,12; 8,54)
			< 0,0001
	Hazard ratio** (IC à 95%) ^b		0,425 (0,347; 0,522)
NE = non évalué			
*La valeur de p est dérivée d'un test du log-rank stratifié selon le statut de l'indice de performance ECOG (0 ou 1)			
**Un hazard ratio < 1 est en faveur de l'abiratérone.			

Figure 3: Courbe de Kaplan Meier de survie sans progression radiographique pour les patients traités par abiratérone ou placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone ainsi que des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable

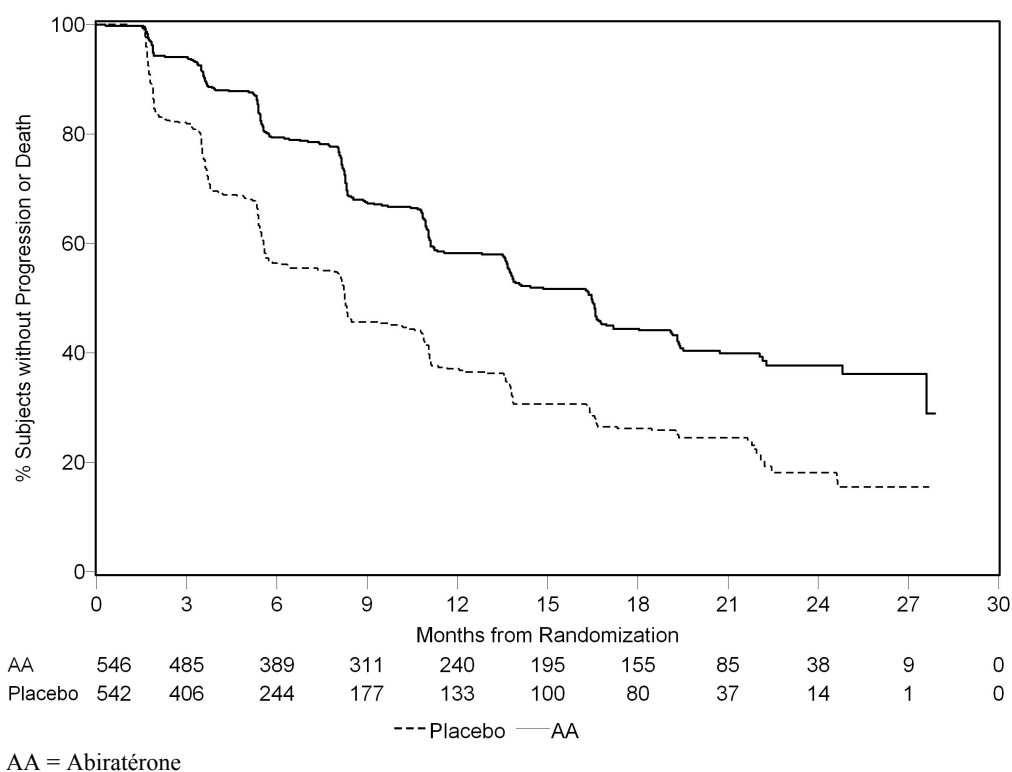


Cependant, des données ont continué à être collectées auprès des sujets jusqu'à la seconde analyse intermédiaire de la survie globale (OS). L'analyse radiographique de la rPFS par l'investigateur, réalisée dans le cadre de l'analyse de sensibilité de suivi, est présentée dans le tableau 5 et la figure 4.

Six cent sept (607) sujets ont présenté une progression radiologique ou sont décédés; 271 (50%) dans le groupe acétate d'abiratérone et 336 (62%) dans le groupe placebo. Le traitement par acétate d'abiratérone a réduit le risque de progression radiographique ou de décès de 47% par rapport au placebo (HR = 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'abiratérone et de 8,3 mois dans le groupe placebo.

Tableau 5	Etude 302: Survie sans progression radiologique des patients traités par abiratérone ou par placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone ainsi que des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable (lors de la seconde analyse intermédiaire de l'OS, évaluation par l'investigateur)			
	ABIRATÉRONE (N = 546)		Placebo (N = 542)	
	Survie sans progression radiographique (rPFS)			
	Progression ou décès		271 (50%)	336 (62%)
	rPFS médiane en mois		16,5	8.3
	(IC à 95%)		(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
	Valeur de p*		< 0,0001	
	Hazard ratio** (IC à 95%) ^b		0,530 (0,451; 0,623)	
	*La valeur de p est dérivée d'un test du log-rank stratifié selon le statut de l'indice de performance ECOG (0 ou 1)			
**Un hazard ratio < 1 est en faveur de l'abiratérone.				

Figure 4: Courbes de Kaplan Meier de survie sans progression radiographique pour les patients traités par abiratérone ou placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone ainsi que des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable (lors de la seconde analyse intermédiaire de l'OS, évaluation par l'investigateur)



Une analyse intermédiaire (AI) planifiée de l'OS a été menée après l'observation de 333 décès. La levée d'aveugle s'est basée sur l'amplitude du bénéfice clinique observé et un traitement par abiratérone a été proposé aux patients du groupe placebo. La survie globale était plus longue pour le groupe traité par abiratérone que pour celui traité par placebo, avec une réduction de 25% du risque de décès (HR = 0,752; IC à 95%: [0,606 - 0,934], p=0,0097), mais les données de survie globale n'étaient pas matures et les résultats intermédiaires n'ont pas atteint le seuil d'arrêt statistiquement significatif prédéfini (voir Tableau 4). La survie a continué à être suivie après cette AI.

L'analyse finale planifiée de la survie globale (OS) a été menée après l'observation de 741 décès (durée médiane de suivi de 49 mois). Soixante-cinq pour cent des patients (354 sur 546) traités par abiratérone sont décédés, contre 71% des patients (387 sur 542) traités par placebo. Un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale a été démontré dans le groupe traité par abiratérone, avec une réduction du risque de décès de 19,4% (HR=0,806; IC à 95%: [0,697; 0,931], p=0,0033) et une

amélioration de la survie globale médiane de 4,4 mois (abiratérone; 34,7 mois, placebo: 30,3 mois) (voir Tableau 6 et Figure 5). Cette amélioration a été démontrée malgré le fait que 44% des patients du groupe placebo avaient reçu un traitement ultérieur par abiratérone.

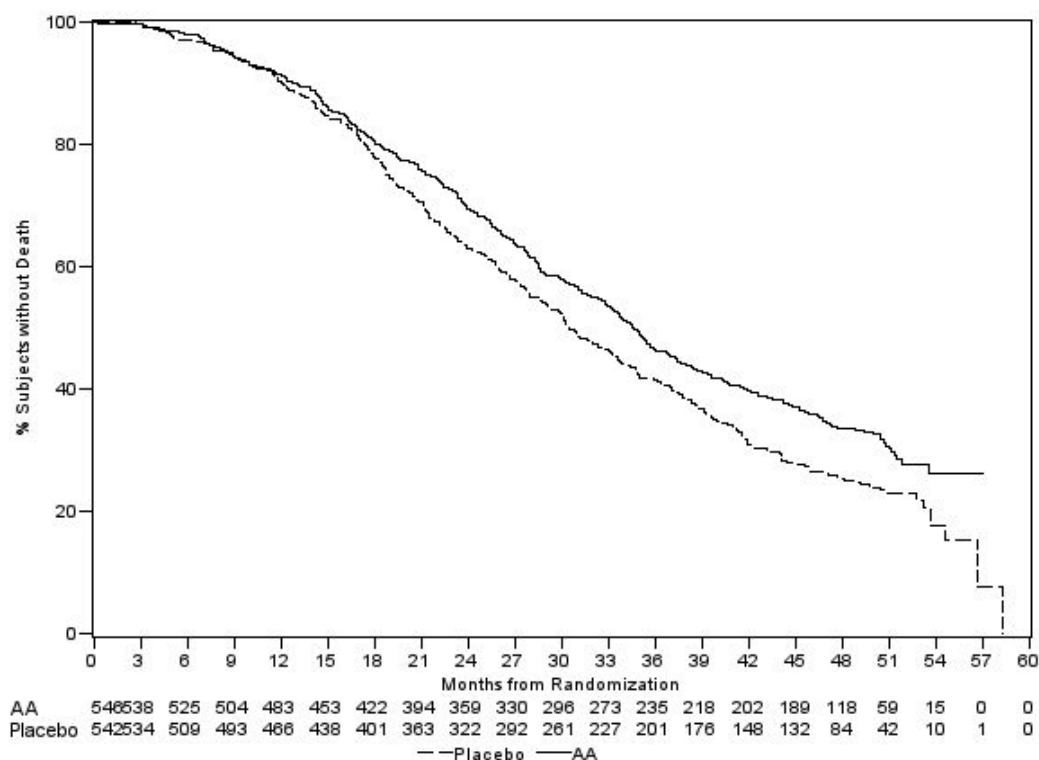
Tableau 6	Etude 302: Survie globale des patients traités par abiratérone ou par placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone ainsi que des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable		
	ABIRATÉRONE (N = 546)	Placebo (N = 542)	
Analyse intermédiaire de la survie			
Décès (%)	147 (27%)	186 (34%)	
Survie médiane (mois) (IC à 95%)	Non atteint (NE; NE)	27,2 (25,95; NE)	
Valeur de p*	0,0097		
Hazard Ratio** (IC à 95%)	0,752 (0,606; 0,934)		
Analyse finale de la survie			
Décès	354 (65%)	387 (71%)	
Survie globale médiane en mois (IC à 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)	
Valeur de p*	0.0033		
Hazard Ratio** (IC à 95%)	0.806 (0.697; 0.931)		

NE = non évalué

*La valeur de p est dérivée d'un test du log-rank stratifié selon le statut de l'indice de performance ECOG (0 ou 1)

**Un hazard ratio < 1 est en faveur de l'abiratérone.

Figure 5: Courbes de Kaplan Meier de survie pour les patients traités par abiratérone ou placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone ainsi que des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable, analyse finale



AA = Abiratérone

Outre les améliorations observées au niveau de la survie globale et de la rPFS, le bénéfice d'un traitement par abiratérone vs placebo a été démontré sur tous les critères d'évaluation secondaires, à savoir:

Délai jusqu'à progression du PSA, sur la base des critères PCWG2: Le délai médian jusqu'à progression du PSA, basé sur les critères PCWG2, était de 11,1 mois pour les patients recevant abiratéronne et de 5,6 mois pour les patients recevant le placebo (HR = 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 abiratéronne (HR = 0,488). La proportion de patients avec réponse confirmée sur le PSA était plus grande dans le groupe abiratéronne que dans le groupe placebo (62% vs 24%; $p < 0,0001$). Chez les patients atteints de lésions des tissus mous mesurables, une augmentation significative du nombre de réponses tumorales complètes et partielles a été observée pour le traitement par abiratéronne.

Délai jusqu'à l'utilisation d'opiacés pour les douleurs cancéreuses: Lors de l'analyse finale, le délai médian jusqu'à l'utilisation d'opiacés pour les douleurs liées au cancer de la prostate était de 33,4 mois pour les patients sous abiratéronne et de 23,4 mois pour les patients sous placebo (HR = 0,721; IC à 95%: [0,614; 0,846], $p < 0,0001$).

Délai jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique: Le délai médian jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique était de 25,2 mois pour les patients sous abiratéronne et de 16,8 mois pour les patients sous placebo (HR = 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 jusqu'à la détérioration de l'indice de performance ECOG était de 12,3 mois pour les patients sous abiratéronne et de 10,9 mois pour les patients sous placebo (HR = 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 abiratéronne:

Réponse objective: La réponse objective a été définie comme la proportion de patients avec une maladie mesurable obtenant 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 abiratéronne et de 16% dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Douleur: Le traitement par abiratéronne 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 abiratéronne et de 18,4 mois dans le groupe placebo.

Délai jusqu'à la dégradation du FACT-P (score total): le traitement par abiratéronne 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 abiratéronne et de 8,3 mois dans le groupe placebo.

Étude 301 (patients ayant reçu 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 en raison de 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 radiographique, telle que définie par le protocole, et jusqu'à 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 abiratéronne par groupe ethnique incluait 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 pour cent des patients inclus présentaient un indice de performance de 2 à l'échelle ECOG; 70% présentaient des signes radiographiques de progression de la maladie, avec ou sans progression du PSA, 70% avaient déjà reçu une chimiothérapie cytotoxique et 30% en avaient reçu deux. Par ailleurs, 11% des patients

traités par abiratérone présentait des métastases hépatiques.

Une analyse programmée, réalisée après observation de 552 décès, a montré que 42% (333 sur 797) des patients traités par abiratérone contre 55% (219 sur 398) des patients sous placebo sont décédés. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale médiane a été observée chez les patients traités par abiratérone (voir Tableau 7).

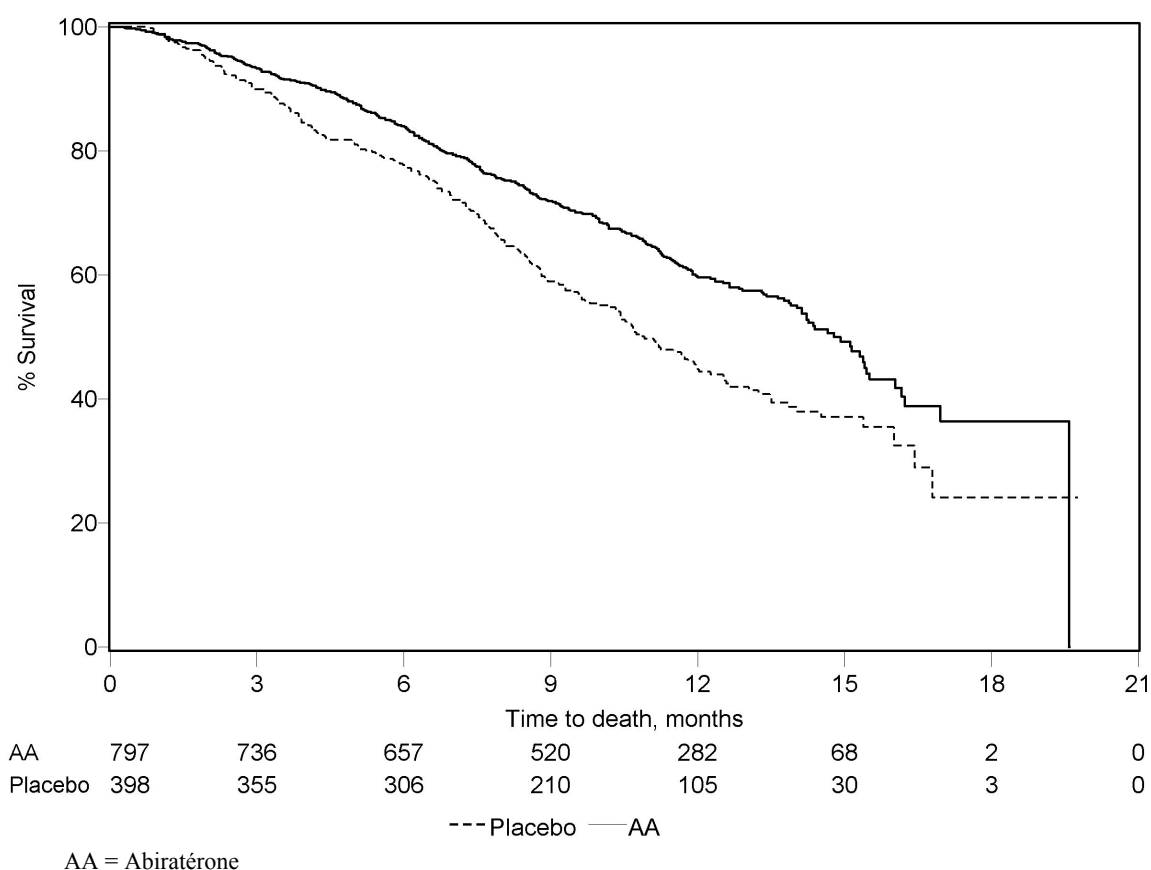
Tableau 7	Survie globale des patients traités par abiratérone ou par placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone ainsi que des analogues de la LH-RH ou une orchidectomie préalable			a
		ABIRATÉRONNE (N = 797)	Placebo (N = 398)	
Analyse primaire de la survie				
	Décès (%)	333 (42%)	219 (55%)	
	Survie médiane (mois) (IC à 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)	
	Valeur de p ^a	< 0,0001		
	Hazard Ratio (IC à 95%) ^b	0,646 (0,543; 0,768)		
Analyse de la 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)	
	Hazard ratio (IC à 95%) ^b	0,740 (0,638; 0,859)		

^a é selon le statut de l'indice de performance ECOG (0-1 vs 2), le score de douleur (absente vs présente), le nombre de cures de chimiothérapies antérieures (1 vs 2), et le type de progression de la pathologie (PSA uniquement vs radiographique).

^b Le hazard ratio est dérivé d'un modèle à risques proportionnels stratifié. Un hazard ratio < 1 est en faveur de l'abiratérone

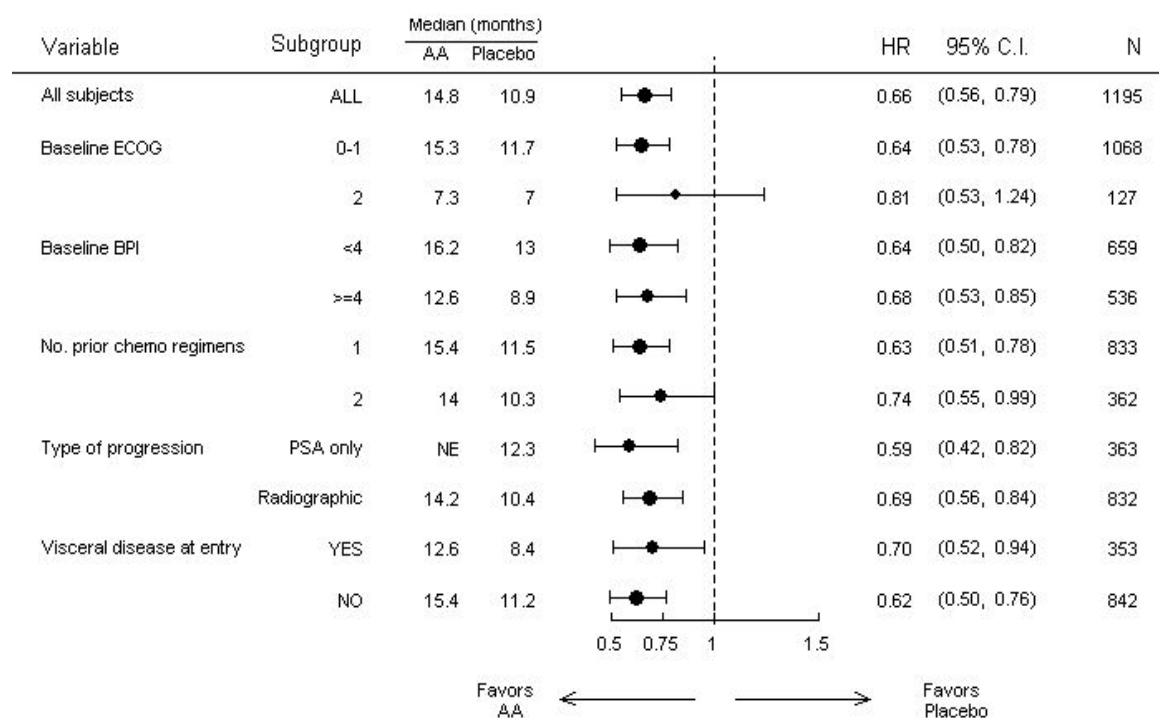
A chaque évaluation après les premiers mois de traitement, la proportion de patients toujours en vie était plus importante dans le groupe abiratérone que dans le groupe de patients traités par placebo (voir Figure 6).

Figure 6: Courbes de Kaplan Meier de survie pour les patients traités par abiratérone ou placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone ainsi que 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 abiratérone (voir Figure 7).

Figure 7: Survie globale par sous-groupe: hazard ratio et intervalle de confiance à 95%



AA = abiratérone, BPI = Brief Pain Inventory; IC = intervalle de confiance; ECOG = indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; NE = non évaluable

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

comme suit:

Les patients traités par abiratérone ont montré un taux de réponse sur le PSA total (la réponse étant définie comme une baisse $\geq 50\%$ par rapport à la valeur initiale) significativement plus élevé que ceux sous placebo, soit 38% contre 10%, $p < 0,0001$.

Le délai médian jusqu'à progression du PSA était de 10,2 mois pour les patients traités par abiratérone et de 6,6 mois pour les patients sous placebo (RR= 0,580; IC à 95%: [0,462; 0,728], $p < 0,0001$).

La survie médiane sans progression radiographique était de 5,6 mois pour les patients traités par abiratérone et de 3,6 mois pour les patients sous placebo (HR = 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 statistiquement significativement plus élevée dans le groupe traité par abiratérone que dans le groupe placebo (44% vs 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 abiratérone a ressenti une augmentation de la douleur comparativement aux patients sous placebo à 6 mois (22% vs 28%), à 12 mois (30% vs 38%) et à 18 mois (35% vs 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 comme 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 abiratérone contre 4,7 mois pour le groupe placebo.

Complications osseuses

Une plus faible proportion de patients dans le groupe abiratérone a présenté des complications osseuses comparativement au groupe placebo à 6 mois (18% vs 28%), à 12 mois (30% vs 40%) et à 18 mois (35% vs 40%). Le temps avant la survenue d'une complication osseuse au 25^e percentile a été deux fois plus élevé dans le groupe abiratérone que dans le groupe témoin: 9,9 mois contre 4,9 mois. Une complication osseuse était 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 le médicament de référence contenant de l'abiratérone dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer avancé de la prostate. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration d'acétate d'abiratérone, la pharmacocinétique de l'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'abiratéronne avec la nourriture entraîne une augmentation de l'exposition systémique moyenne à l'abiratéronne jusqu'à 10 fois (pour l'ASC) et jusqu'à 17 fois (pour la C_{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 d'abiratéronne avec les repas peut entraîner des degrés d'exposition très variables. Par conséquent, l'Abirateron EG ne doit pas être prise avec de la nourriture. Les comprimés de Abirateron EG sont à prendre à jeun, en une prise quotidienne unique. Abirateron EG doit être pris au moins deux heures après avoir mangé et aucune nourriture ne doit être consommée pendant au moins une heure suivant la prise de Abirateron EG. Les comprimés doivent être avalés entiers, avec de l'eau (voir rubrique 4.2).

Distribution

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

Biotransformation

Après administration orale de ^{14}C -acétate d'abiratéronne sous la forme de gélules, l'acétate d'abiratéronne est hydrolysé en abiratéronne, elle-même éliminée par plusieurs mécanismes incluant la sulfatation, l'hydroxylation et l'oxydation, principalement au niveau du foie. La majorité de la radioactivité circulante (environ 92%) est retrouvée sous forme de métabolites de l'abiratéronne. Sur 15 métabolites détectables, 2 métabolites principaux, le sulfate d'abiratéronne et le sulfate de N-oxyde-abiratéronne, représentent chacun environ 43% de la radioactivité totale.

Elimination

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

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), ainsi que chez des sujets témoins 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.

Dans une autre étude, la pharmacocinétique de l'abiratéronne a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh) préexistante (n=8) et chez 8 sujets témoins sains ayant une fonction hépatique normale. L'ASC de l'abiratéronne a augmenté d'environ 600% et la fraction libre de médicament a augmenté d'environ 80% chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère, comparés aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère préexistante.

L'utilisation d'acétate d'abiratéronne 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). L'acétate d'abiratéronne 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).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'acétate d'abiratéronne a été comparée chez des patients atteints d'insuffisance

rénale terminale sous hémodialyse stable par rapport à des patients témoins appariés ayant une fonction rénale normale. L'exposition systémique à l'abiratérone après administration d'une dose unique de 1000 mg par voie orale n'a pas augmenté chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse. L'administration chez des patients présentant une insuffisance rénale, incluant une insuffisance rénale sévère, ne nécessite pas de réduction de la dose (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 préclinique

Dans toutes les études de toxicité chez l'animal, une baisse significative du taux de testostérone circulante a été observée. Dès lors, une diminution du poids 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 concordent avec la pharmacologie de l'acétate d'abiratérone. Toutes les modifications hormonales liées au traitement ont été réversibles ou résolutives après une période de récupération de 4 semaines.

Dans les études de fertilité menées chez le rat mâle et femelle, l'acétate d'abiratérone a réduit la fertilité; cet effet était complètement réversible dans un délai de 4 à 16 semaines après l'arrêt de l'acétate d'abiratérone.

Dans une étude de toxicité chez le rat, l'acétate d'abiratérone a affecté la grossesse, notamment via 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'abiratérone n'ait pas été tératogène.

Dans ces études de fertilité et de toxicité réalisées chez le rat, tous les effets ont été rapportés à l'activité pharmacologique de l'abiratérone.

Outre les modifications des organes génitaux observées lors de toutes les études de toxicité chez l'animal, les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans une étude de 6 mois chez la souris transgénique (Tg.rasH2), l'acétate d'abiratérone n'était pas carcinogène. Dans une étude de carcinogénicité de 24 mois menée chez le rat, l'acétate d'abiratérone a augmenté l'incidence des néoplasmes des cellules interstitielles au niveau des testicules. Ce résultat est considéré comme lié à l'action pharmacologique de l'abiratérone et spécifique au rat. L'acétate d'abiratérone n'était pas carcinogène chez la rate.

Évaluation du risque environnemental

La substance active, l'abiratérone, présente un risque environnemental pour l'environnement aquatique, en particulier pour les poissons.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Croscarmellose sodique
Laurylsulfate de sodium
Povidone (E1201)
Cellulose microcristalline (E460)
Lactose monohydraté
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)
Pour 500 mg uniquement
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquettes: 3 ans
Flacons: 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés comme suit:

250 mg:

- Plaquettes en aluminium-OPA/Alu/PVC ou en aluminium-PVC/PE/PVDC contenant 10, 14, 112 & 120 comprimés pelliculés.
- Plaquettes thermoformées perforées en aluminium-OPA/Alu/PVC ou en aluminium-PVC/PE/PVDC contenant 10x1, 14x1, 112x1 & 120x1 comprimés pelliculés.

500 mg:

- Plaquettes en aluminium-OPA/Alu/PVC ou en aluminium-PVC/PE/PVDC contenant 10, 14, 56, 60 & 112 comprimés pelliculés.
- Plaquettes thermoformées perforées en aluminium-OPA/Alu/PVC ou en aluminium-PVC/PE/PVDC contenant 10x1, 14x1, 56x1, 60x1 & 112x1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ce médicament peut comporter un risque pour l'environnement aquatique (voir rubrique 5.3).

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

EG (Eurogenerics) SA
Heizel Esplanade b22
1020 Bruxelles

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

Abirateron EG 250 mg comprimés pelliculés aluminium-OPA/Alu/PVC: BE: BE584764 / LU: 2021080145
Abirateron EG 250 mg comprimés pelliculés aluminium-PVC/PE/PVDC: BE: BE584773 / LU: 2021080145
Abirateron EG 500 mg comprimés pelliculés aluminium-OPA/Alu/PVC: BE: BE584782 / LU: 2021080146

Abirateron EG 500 mg comprimés pelliculés aluminium-PVC/PE/PVDC: BE: BE584791 / LU: 2021080146

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

Date de première autorisation: 11/05/2021

Date de renouvellement de l'autorisation: 26/11/2025

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 11/2025.