

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS**

Comprimés d'acétate d'abiratéronne, USP

Comprimés pelliculés à 500 mg

Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date de préparation :  
12 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 248622

## Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE.....	23
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	27
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	27
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	29
ESSAIS CLINIQUES .....	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	53
TOXICOLOGIE .....	53
RÉFÉRENCES .....	56
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	57

## Pr APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS

Comprimés d'acétate d'abiraténone, USP

Comprimés pelliculés à 500 mg

Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Voie orale	Comprimés pelliculés à 500 mg	<p>Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, crospovidone, laurylsulfate de sodium, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.</p> <p>Pellicule d'enrobage : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol et talc.</p>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS (acétate d'abiraténone) est indiqué en association avec la prednisone pour le traitement du cancer de la prostate métastatique (cancer de la prostate résistant à la castration, CPRCm) chez les patients qui :

- sont asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après un échec du traitement anti-androgénique;
- ont reçu une chimiothérapie antérieure à base de docétaxel après un échec du traitement anti-androgénique.

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS est également indiqué en association avec la prednisone et un traitement anti-androgénique (TAA) chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué et pouvant avoir déjà reçu un TAA pendant 3 mois au plus.

#### **Gériatrie (≥ 65 ans) :**

Dans le cadre des études de phase III sur l'acétate d'abiraténone, 70 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, et 27 % des patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Globalement, on n'a observé aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité entre ces patients âgés et les patients plus jeunes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie**).

**Pédiatrie :**

L'acétate d'abiratéronne n'a pas été étudié chez les enfants.

**CONTRE-INDICATIONS**

- Patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation ou à un composant de son contenant (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité/Réaction anaphylactique**).
- Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Les femmes enceintes ou qui pourraient l'être.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS****Mises en garde et précautions importantes**

- APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS peut causer de l'hypertension, de l'hypokaliémie et une rétention liquidienne en raison d'un excès de minéralocorticoïdes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).
- Il faut être prudent quand on utilise APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire (pour connaître les maladies précises, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).
- Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave ne doivent pas recevoir APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients atteints d'insuffisance hépatique**).
- Des cas d'hépatotoxicité, y compris des cas mortels, ont été rapportés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique**).

**Généralités**

Des agonistes de la gonadolibérine (GnRH) doivent être pris pendant le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS ou les patients doivent précédemment avoir subi une orchidectomie.

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS **doit être pris à jeun**. Aucun aliment solide ou liquide ne doit être consommé pendant au moins deux heures avant la prise de la dose d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS et pendant au moins une heure après. La  $C_{max}$  et l' $ASC_{0-\infty}$  (exposition) de l'abiratéronne étaient jusqu'à 17 fois et 10 fois plus élevées, respectivement, lorsqu'une dose unique d'acétate d'abiratéronne était administrée avec un repas comparativement à l'administration à jeun. L'innocuité de ces expositions accrues lorsque des doses multiples d'acétate d'abiratéronne sont prises avec de la nourriture n'a pas été évaluée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **Toxicologie de la reproduction**

Dans le cadre d'études sur la fertilité menées chez les rats mâles et femelles, l'acétate d'abiratérone a entraîné une fertilité réduite qui a été complètement réversible dans les 4 à 16 semaines suivant l'arrêt du traitement par l'acétate d'abiratérone. Dans le cadre d'une étude sur la toxicité pour le développement menée chez le rat, l'acétate d'abiratérone a eu des répercussions sur la grossesse, y compris une diminution du poids et une réduction de la survie des fœtus. Malgré l'observation d'effets sur les organes génitaux externes, l'acétate d'abiratérone ne s'est pas révélé tératogène. Dans le cadre de ces études sur la fertilité et la toxicité pour le développement, tous les effets étaient reliés à l'activité pharmacologique de l'abiratérone (voir **TOXICOLOGIE, Toxicologie de la reproduction**).

### **Cancérogénicité et mutagenèse**

L'acétate d'abiratérone s'est avéré non cancérogène lors d'une étude de 6 mois menée chez des souris transgéniques (Tg.rasH2). Une étude de cancérogénicité de 24 mois menée chez des rats a mis en évidence une fréquence accrue de tumeurs à cellules interstitielles du testicule liée à la prise d'acétate d'abiratérone. On juge que ce résultat est lié à l'action pharmacologique de l'abiratérone. La portée clinique de ce résultat n'est pas connue. L'acétate d'abiratérone n'a pas eu d'effet cancérogène chez les rates (voir **TOXICOLOGIE, Cancérogénicité et génotoxicité**).

L'acétate d'abiratérone et l'abiratérone n'ont présenté aucun potentiel génotoxique dans le cadre d'une série normalisée de tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* (voir **TOXICOLOGIE, Cancérogénicité et génotoxicité**).

### **Cardiovasculaire**

Il faut être prudent quand on utilise APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire. L'innocuité de l'acétate d'abiratérone n'a pas été établie chez les patients ayant présenté un infarctus du myocarde ou des événements thrombotiques artériels au cours des six derniers mois, ceux atteints d'angine de poitrine grave ou instable, ceux ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 50 % ou une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA (*New York Heart Association*) (chez des patients atteints d'un CPRCm ayant reçu un traitement antérieur à base de docétaxel) ou chez les patients ayant une insuffisance cardiaque de classe II à IV selon la NYHA (chez des patients atteints de CPRCm, asymptomatiques ou légèrement symptomatiques, ou atteints d'un cancer de la prostate métastatique à haut risque nouvellement diagnostiqué) parce que ces patients ont été exclus des études pivots.

### ***Hypertension, hypokaliémie et rétention liquidienne en raison d'un excès de minéralocorticoïdes***

Avant un traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS, l'hypertension doit être maîtrisée et l'hypokaliémie corrigée.

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS peut entraîner une hypertension, une hypokaliémie et une rétention liquidienne (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**) en raison de taux accrus de minéralocorticoïdes causés par l'inhibition du CYP17 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action**). La co-administration de

corticostéroïdes inhibe la stimulation des hormones adrénocorticotropes, entraînant ainsi une réduction de la fréquence et de la gravité de ces effets indésirables. La prudence est de rigueur lorsqu'on traite des patients dont les affections médicales sous-jacentes pourraient être aggravées par des augmentations potentielles de la tension artérielle, une hypokaliémie ou une rétention liquidienne, soit ceux qui présentent par exemple une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde récent ou une arythmie ventriculaire. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe ont été signalés en postcommercialisation chez des patients présentant une hypokaliémie ou des problèmes cardiovasculaires sous-jacents pendant la prise de l'acétate d'abiratéron.

La tension artérielle, le taux sérique de potassium et la rétention liquidienne doivent être surveillés au moins une fois par mois (voir **Surveillance et essais de laboratoire**).

### **Arrêt des corticostéroïdes et prise en charge des situations stressantes**

La prudence est de mise si des patients doivent subir un sevrage de prednisone. Une surveillance de toute insuffisance corticosurrénale est nécessaire. Si le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS se poursuit après l'arrêt des corticostéroïdes, on doit surveiller le patient pour des symptômes d'excès de minéralocorticoïdes.

Chez les patients traités par la prednisone qui sont soumis à un stress inhabituel (p. ex. chirurgie, traumatisme ou infections graves), une augmentation de la dose de corticostéroïdes pourrait être indiquée avant, pendant et après la situation stressante.

### **Hépatique**

#### ***Insuffisance hépatique***

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave préexistante (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières** et **Surveillance et essais de laboratoire** ainsi que **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

#### ***Hépatotoxicité***

Des cas d'insuffisance hépatique aiguë et d'hépatite fulminante (y compris des cas mortels) ont été signalés après la commercialisation du produit (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Mises en garde et précautions importantes**, et **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Des augmentations marquées d'enzymes hépatiques entraînant l'arrêt de la prise du médicament ou un ajustement posologique se sont produites dans le cadre d'études cliniques contrôlées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les concentrations sériques de transaminases (ALAT et ASAT) et de bilirubine doivent être mesurées avant de commencer le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS, ainsi que toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois du traitement et ensuite une fois par mois. En cas de symptômes ou de signes cliniques semblant indiquer une hépatotoxicité, il faut rapidement mesurer les concentrations sériques de bilirubine totale et de transaminases (ALAT et ASAT). Si, à quelque moment que ce soit, la concentration sérique de transaminases (ALAT ou ASAT) augmente à plus de cinq fois la

limite supérieure de la normale ou si la concentration de bilirubine augmente à plus de trois fois la limite supérieure de la normale, on doit interrompre immédiatement le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS et surveiller étroitement la fonction hépatique.

On ne peut reprendre le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS que lorsque les résultats des tests de la fonction hépatique sont revenus aux valeurs initiales et le traitement doit alors être administré à une dose réduite (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Arrêter définitivement le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS chez les patients qui présentent une hausse concomitante des taux d'ALAT équivalant à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale **et** du taux de bilirubine totale équivalant à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale en l'absence d'obstruction biliaire ou d'autres causes à l'origine de cette hausse concomitante (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

En cas d'hépatotoxicité grave (concentration d'ALAT ou d'ASAT 20 fois la limite supérieure de la normale) à un moment quelconque du traitement, il faut arrêter la prise d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS. Ces patients ne doivent pas reprendre le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS.

## **Système endocrinien et métabolisme**

### **Hypoglycémie**

Des cas isolés d'hypoglycémie ont été signalés lorsque APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS en association avec de la prednisonne ou de la prednisolone a été administré à des patients atteints de diabète préexistant recevant de la pioglitazone ou du repaglinide (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). La glycémie doit être surveillée chez les patients atteints de diabète.

### **Hypersensibilité/Réaction anaphylactique**

Des cas de réactions anaphylactiques (réactions allergiques graves avec des symptômes qui comprennent, sans s'y limiter, difficulté à avaler ou à respirer, enflure du visage ou des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou éruption cutanée avec démangeaisons [urticair]) nécessitant une intervention médicale rapide ont été signalés après commercialisation (voir **CONTREINDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après commercialisation**).

### **Utilisation pendant une chimiothérapie**

L'innocuité et l'efficacité de l'acétate d'abiratéronne utilisé en association avec une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies.

### **Utilisation en association avec du chlorure de radium 223**

Dans un essai clinique à répartition aléatoire de patients avec métastases osseuses, asymptomatiques ou légèrement symptomatiques atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration à prédominance osseuse, l'ajout de dichlorure de radium 223 à l'association l'acétate d'abiratéronne plus prednisonne/prednisolone a révélé une hausse des décès

et une hausse de la fréquence des fractures. L'utilisation de dichlorure de radium 223 n'est pas recommandée en association avec l'acétate d'abiratérone plus prednisone/prednisolone, autre que dans les essais cliniques.

### **Effets sur l'appareil locomoteur**

Des cas de myopathie ont été signalés chez des patients traités par l'acétate d'abiratérone. Certains patients ont présenté une rhabdomyolyse avec insuffisance rénale. La plupart des cas sont apparus durant le premier mois de traitement et se sont résolus suite à l'arrêt de l'acétate d'abiratérone. La prudence est recommandée chez les patients traités de façon concomitante avec des médicaments connus pour être associés à l'apparition d'une myopathie/rhabdomyolyse.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient l'être (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **TOXICOLOGIE, Toxicologie de la reproduction**).

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de l'acétate d'abiratérone pendant la grossesse chez l'être humain. APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS ne doit donc pas être utilisé chez les femmes en mesure de procréer. On s'attend à ce que l'utilisation d'un inhibiteur du CYP17 chez la mère entraîne une variation des taux d'hormones pouvant nuire au développement du fœtus (voir **CONTRE-INDICATIONS**). D'après les résultats des études menées sur des animaux, il existe des risques pour le fœtus (voir **TOXICOLOGIE, Toxicologie de la reproduction**).

On ignore si l'abiratérone ou ses métabolites sont présents dans le sperme. Le port du condom est nécessaire si le patient a des relations sexuelles avec une femme enceinte. Si le patient a des relations sexuelles avec une femme en mesure de procréer, l'utilisation d'un condom et d'une autre méthode contraceptive efficace est nécessaire. Ces mesures sont requises pendant le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS et durant une semaine après le traitement.

Les femmes enceintes ou qui pourraient l'être ne doivent pas manipuler APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS sans porter des gants de protection.

**Femmes qui allaitent :** APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS n'est pas destiné aux femmes. On ignore si l'acétate d'abiratérone ou ses métabolites passent dans le lait maternel humain.

**Pédiatrie (< 18 ans) :** L'acétate d'abiratérone n'a pas été étudié chez les enfants.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Dans le cadre des études de phase III sur l'acétate d'abiratérone, 70 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, et 27 % des patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Globalement, on n'a observé aucune différence quant à l'innocuité ou à l'efficacité entre ces patients âgés et les patients plus jeunes.

**Patients atteints d'insuffisance hépatique :** Les patients atteints d'insuffisance hépatique



modérée ou grave ne doivent pas recevoir APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS. L'acétate d'abiraterone n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'un CPRCm présentant au départ une insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh). En ce qui concerne les patients qui développent une hépatotoxicité en cours de traitement, la suspension du traitement et un ajustement posologique peuvent s'avérer nécessaires (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers**).

**Patients atteints d'insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Surveillance et essais de laboratoire**

Les concentrations sériques de transaminases et de bilirubine doivent être mesurées avant de commencer le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS, ainsi que toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois du traitement et ensuite une fois par mois.

La tension artérielle, le taux sérique de potassium et la rétention liquidienne doivent être vérifiés une fois par mois (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Chez les patients prenant 5 mg/jour de prednisone, si l'hypokaliémie persiste malgré la prise optimale de suppléments de potassium et un apport alimentaire adéquat en potassium, ou si l'un des autres effets des minéralocorticoïdes persiste, la dose de prednisone peut être portée à 10 mg/jour.

La prudence est de mise si des patients doivent subir un sevrage de prednisone. Une surveillance de toute insuffisance corticosurrénale est nécessaire. Si le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS se poursuit après l'arrêt des corticostéroïdes, on doit surveiller les patients pour déceler tout symptôme d'excès de minéralocorticoïdes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt des corticostéroïdes et prise en charge des situations stressantes**).

La glycémie doit être surveillée chez les patients avec un diabète préexistant qui reçoivent des médicaments concomitants comme le repaglinide ou la pioglitazone (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie**).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

D'après les données combinées des essais de phase III, les effets indésirables observés avec l'acétate d'abiraterone chez  $\geq 10\%$  des patients étaient : hypertension (21%), œdème périphérique (19%), hypokaliémie (18%), augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (13%).

Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une interruption du traitement, une réduction de la dose ou une autre modification de la posologie du médicament chez les patients traités par l'acétate d'abiraterone, comparativement à ceux recevant le placebo, étaient :

hypokaliémie (3 % vs 1 %), hypertension (3 % vs 1 %), augmentation de l'ASAT (2 % vs 1 %), augmentation de l'ALAT (2 % vs 1 %) et anomalie de la fonction hépatique (2 % vs < 1 %). Les effets indésirables les plus fréquents ayant mené à l'arrêt du médicament chez les patients traités par l'acétate d'abiratérone étaient : augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT et hypokaliémie (chacune chez < 1 % des patients).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ( $\geq 1$  %) observés avec l'acétate d'abiratérone comparativement au placebo étaient : pneumonie (2 % vs 1 %) et infection urinaire (2 % vs 1 %).

L'acétate d'abiratérone peut causer une hypertension, une hypokaliémie et une rétention liquidienne, conséquence pharmacodynamique de son mode d'action. Lors des études de phase III, les effets attendus des minéralocorticoïdes se sont manifestés plus souvent chez les patients traités par l'acétate d'abiratérone que chez les patients recevant le placebo, à savoir : hypokaliémie (18 % vs 8 %), hypertension (22 % vs 16 %) et rétention liquidienne (œdème périphérique) (23 % vs 17 %). Chez les patients traités par l'acétate d'abiratérone par rapport aux patients recevant un placebo, une hypokaliémie de grade 3 ou 4 a été observée chez 6 % vs 1 % des patients, une hypertension de grade 3 ou 4 chez 7 % vs 5 % des patients, et une rétention liquidienne de grade 3 ou 4 avec œdème chez 1 % vs 1 % des patients, respectivement. Une incidence plus élevée d'hypertension et d'hypokaliémie a été observée dans l'étude 3011 (voir les tableaux 1 à 6 de l'étude ci-dessous). Dans l'ensemble, ces effets causés par un excès de minéralocorticoïdes ont été gérés médicalement avec succès. L'utilisation concomitante d'un corticostéroïde réduit l'incidence et la gravité de ces effets indésirables médicamenteux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.*

### **Étude de phase III, contrôlée par placebo, menée chez des patients atteints d'un CPRCm asymptomatiques ou légèrement symptomatiques (étude 302)**

Lors d'une étude clinique de phase III multicentrique, contrôlée par placebo et menée chez des patients atteints d'un CPRCm asymptomatiques ou légèrement symptomatiques qui utilisaient un agoniste de la gonadolibérine ou qui avaient déjà subi une orchidectomie, l'acétate d'abiratérone a été administré à une dose de 1 g par jour en association avec une faible dose de prednisone (10 mg par jour) dans le groupe de traitement actif; le placebo a été administré aux patients témoins en association avec une faible dose de prednisone (10 mg par jour). La durée médiane de traitement par l'acétate d'abiratérone était de 18,8 mois et celle du traitement par le placebo de 11,3 mois.

Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment observés avec l'acétate d'abiratérone

comparativement au placebo étaient les suivants : douleur ou gêne articulaire (32 % vs 27 %), œdème périphérique (25 % vs 20 %), bouffées de chaleur (22 % vs 18 %), diarrhée (22 % vs 18 %), hypertension (22 % vs 13 %), toux (17 % vs 14 %), hypokaliémie (17 % vs 13 %), infection des voies respiratoires supérieures (13 % vs 8 %), dyspepsie (11 % vs 5 %), hématurie (10 % vs 6 %), nasopharyngite (11 % vs 8 %) vomissements (13 % vs 11 %), fatigue (39 % vs 34 %), constipation (23 % vs 19 %), contusion (13 % vs 9 %), insomnie (14 % vs 11 %), anémie (11 % vs 9 %) et dyspnée (12 % vs 10 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquemment observés avec l'acétate d'abiratérone comparativement au placebo étaient les suivants : infection urinaire (1,5 % vs 0,6 %), hypokaliémie (0,4 % vs 0,2 %) et hématurie (1,8 % vs 0,7 %).

Les effets indésirables les plus fréquents menant à une intervention clinique avec l'acétate d'abiratérone comparativement au placebo étaient les suivants : augmentation de l'ASAT (4,2 % vs 0,6 %) et augmentation de l'ALAT (5,2 % vs 0,7 %).

Les effets attendus des minéralocorticoïdes se sont manifestés plus souvent chez les patients traités par l'acétate d'abiratérone que chez les patients ayant reçu le placebo, à savoir : hypokaliémie (17 % vs 13 %), hypertension (22 % vs 13 %) et rétention liquidienne (œdème périphérique) (25 % vs 20 %), respectivement. Chez les patients traités par l'acétate d'abiratérone, l'hypokaliémie de grades 3 et 4 et l'hypertension de grades 3 et 4 ont été observées dans 2 % et 4 % des cas, respectivement.

**Tableau 1 : Effets indésirables médicamenteux (tous les grades) survenus à une fréquence  $\geq 2$  % dans le groupe recevant l'acétate d'abiratérone au cours de l'étude de phase III menée chez des patients atteints d'un CPRCm, asymptomatiques ou légèrement symptomatiques (étude 302)**

Système, appareil ou organe/Terme préférentiel MedDRA	Acétate d'abiratérone à 1 g avec prednisone 10 mg par jour n = 542			Placebo avec prednisone à 10 mg par jour n = 540		
	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
<b>Affections cardiaques</b>						
Défaillance cardiaque <sup>a</sup>	10 (1,9 %)	4 (0,8 %)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)	0	0
Angine de poitrine <sup>b</sup>	14 (2,6 %)	2 (0,4 %)	0	6 (1,1 %)	2 (0,4 %)	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>						
Œdème périphérique	134 (24,7 %)	2 (0,4 %)	0	108 (20,0 %)	5 (0,9 %)	0
Fatigue	212 (39,1 %)	12 (2,2 %)	0	185 (34,3 %)	9 (1,7 %)	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>						
Diarrhée	117 (21,6 %)	5 (0,9 %)	0	96 (17,8 %)	5 (0,9 %)	0
Dyspepsie	60 (11,1 %)	0	0	27 (5,0 %)	1 (0,2 %)	0
Constipation	125 (23,1 %)	2 (0,2 %)	0	103 (19,1 %)	3 (0,6 %)	0
Vomissements	69 (12,7 %)	4 (0,7 %)	0	58 (10,7 %)	0	0
<b>Infections et infestations</b>						

	Acétate d'abiratéronne à 1 g avec prednisone 10 mg par jour n = 542			Placebo avec prednisone à 10 mg par jour n = 540		
<b>Système, appareil ou organe/Terme préférentiel MedDRA</b>	<b>Tous les grades (%)</b>	<b>Grade 3 (%)</b>	<b>Grade 4 (%)</b>	<b>Tous les grades (%)</b>	<b>Grade 3 (%)</b>	<b>Grade 4 (%)</b>
Infection des voies respiratoires supérieures	69 (12,7 %)	0	0	43 (8,0 %)	0	0
Nasopharyngite	58 (10,7 %)	0	0	44 (8,1 %)	0	0
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>						
Contusion	72 (13,3 %)	0	0	49 (9,1 %)	0	0
Chute	32 (5,9 %)	0	0	18 (3,3 %)	0	0
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>						
Douleur ou gêne articulaire <sup>c</sup>	172 (31,7 %)	11 (2,0 %)	0	144 (26,7 %)	11 (2,0 %)	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>						
Hypokaliémie	91 (16,8 %)	12 (2,2 %)	1 (0,2 %)	68 (12,6 %)	10 (1,9 %)	0
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>						
Rash	44 (8,1 %)	0	0	20 (3,7 %)	0	0
Lésion de la peau	19 (3,5 %)	0	0	5 (0,9 %)	0	0
<b>Affections psychiatriques</b>						
Insomnie	73 (13,5 %)	1 (0,2 %)	0	61 (11,3 %)	0	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>						
Toux	94 (17,3 %)	0	0	73 (13,5 %)	1 (0,2 %)	0
Dyspnée	64 (11,8 %)	11 (2,0 %)	2 (0,4 %)	52 (9,6 %)	4 (0,7 %)	1 (0,2 %)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>						
Hématurie	56 (10,3 %)	7 (1,3 %)	0	30 (5,6 %)	3 (0,6 %)	0
<b>Affections vasculaires</b>						
Bouffée de chaleur	121 (22,3 %)	1 (0,2 %)	0	98 (18,1 %)	0	0
Hypertension	117 (21,6 %)	21 (3,9 %)	0	71 (13,1 %)	16 (3,0 %)	0
Hématome	19 (3,5 %)	0	0	6 (1,1 %)	0	0

<sup>a</sup> Défaillance cardiaque comprend également défaillance cardiaque congestive, fraction d'éjection diminuée et dysfonctionnement ventriculaire gauche.

<sup>b</sup> Angine de poitrine est incluse en raison de sa pertinence clinique.

<sup>c</sup> Douleur ou gêne articulaire comprend : arthralgie, arthrite, bursite, tuméfaction articulaire, raideur articulaire, amplitude articulaire diminuée, épanchement articulaire, ostéoarthrite, arthrose rachidienne, tendinite, polyarthrite rhumatoïde.

### **Étude de phase III contrôlée par placebo chez des patients atteints d'un CPRCm ayant reçu un traitement antérieur à base de docétaxel (étude 301)**

Dans le cadre d'une étude clinique de phase III multicentrique, contrôlée par placebo et menée chez des patients atteints d'un CPRCm utilisant une gonadolibérine ou ayant déjà été traités par orchidectomie et par le docétaxel, l'acétate d'abiratéronne a été administré à une dose de 1 g par jour en association avec une faible dose de prednisone (10 mg par jour) dans le groupe de

traitement actif; le placebo et une faible dose de prednisone (10 mg par jour) a été administré au groupe témoin. Les patients inscrits présentaient une intolérance ou un échec sous un ou deux schémas chimiothérapeutiques antérieurs, dont un comprenant le docétaxel. La durée moyenne du traitement par l'acétate d'abiratéronne était de 32 semaines et celle du traitement par le placebo était de 16 semaines.

Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment observés avec l'acétate d'abiratéronne comparativement au placebo étaient les suivants : myopathie (36,3 % vs 30,9 %), douleur ou gêne articulaires (30,7 % vs 24,1 %), œdème périphérique (24,9 % vs 17,3 %), bouffées de chaleur (19,0 % vs 16,8 %), diarrhée (17,6 % vs 13,5 %), hypokaliémie (17,1 % vs 8,4 %), infection urinaire (11,5 % vs 7,1 %) et toux (10,6 % vs 7,6 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquemment observés avec l'acétate d'abiratéronne comparativement au placebo étaient les suivants : infection urinaire (1,8 % vs 0,8 %), fractures osseuses (1,6 % vs 0,6 %) et hypokaliémie (0,8 % vs 0 %).

Les effets indésirables les plus fréquents menant à une intervention clinique avec l'acétate d'abiratéronne comparativement au placebo étaient les suivants : augmentation de l'ASAT (1,4 % vs 0,5 %), augmentation de l'ALAT (1,1 % vs 0 %), hypokaliémie (1,1 % vs 0,5 %), infection urinaire (0,9 % vs 0,3 %), hypertension (0,9 % vs 0,3 %), insuffisance cardiaque congestive (0,5 % vs 0 %) et angine de poitrine (0,3 % vs 0 %).

Les effets attendus des minéralocorticoïdes se sont manifestés plus souvent chez les patients traités par l'acétate d'abiratéronne que chez les patients ayant reçu le placebo, à savoir : hypokaliémie (17 % vs 8 %), hypertension (9 % vs 7 %) et rétention liquidienne (œdème périphérique) (25 % vs 17 %), respectivement. Chez les patients traités par l'acétate d'abiratéronne, l'hypokaliémie de grades 3 et 4 et l'hypertension de grades 3 et 4 ont été observées dans 4 % et 1 % des cas, respectivement.

**Tableau 2 : Effets indésirables médicamenteux (tous les grades) survenus à une fréquence  $\geq 2$  % dans le groupe recevant l'acétate d'abiratéronne au cours d'une étude de phase III menée chez des patients atteints d'un CPRCm ayant reçu un traitement antérieur à base de docétaxel (étude 301)**

Système, appareil ou organe/Terme préférentiel MedDRA	Acétate d'abiratéronne à 1 g avec prednisone à 10 mg par jour (n = 791)			Placebo avec prednisone à 10 mg par jour (n = 394)		
	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
<b>Affections cardiaques</b>						
Arythmie <sup>a</sup>	56 (7,0 %)	7 (0,9 %)	2 (0,2 %)	15 (4,0 %)	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)
Défaillance cardiaque <sup>b</sup>	16 (2,0 %)	12 (1,5 %)	1 (0,1 %)	4 (1,0 %)	0	1 (0,3 %)
Angine de poitrine <sup>c</sup>	10 (1,3 %)	2 (0,3 %)	0	2 (0,5 %)	0	0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>						

Œdème périphérique	197 (24,9 %)	11 (1,4 %)	1 (0,1 %)	68 (17,3 %)	3 (0,8 %)	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>						
Diarrhée	139 (17,6 %)	5 (0,6 %)	0	53 (13,5 %)	5 (1,3 %)	0
Dyspepsie	48 (6,1 %)	0	0	13 (3,3 %)	0	0
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>						
Fractures <sup>d</sup>	47 (5,9 %)	8 (1,0 %)	3 (0,4 %)	9 (2,3 %)	0	0
<b>Infections et infestations</b>						
Infection urinaire	91 (11,5 %)	17 (2,1 %)	0	28 (7,1 %)	2 (0,5 %)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	43 (5,4 %)	0	0	10 (2,5 %)	0	0
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>						
Douleur ou gêne articulaire <sup>e</sup>	243 (30,7 %)	37 (4,7 %)	0	95 (24,1 %)	17 (4,3 %)	0
Myopathie <sup>f</sup>	287 (36,3 %)	43 (5,4 %)	2 (0,2 %)	122 (30,9 %)	14 (4,6 %)	1 (0,3 %)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>						
Hypokaliémie	135 (17,1 %)	27 (3,4 %)	3 (0,4 %)	33 (8,4 %)	3 (0,8 %)	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>						
Toux	84 (10,6 %)	0	0	30 (7,6 %)	0	0
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>						
Pollakiurie	57 (7,2 %)	2 (0,3 %)	0	20 (5,1 %)	1 (0,3 %)	0
Nycturie	49 (6,2 %)	0	0	16 (4,1 %)	0	0
<b>Affections vasculaires</b>						
Bouffée de chaleur	150 (19,0 %)	2 (0,3 %)	0	66 (16,8 %)	1 (0,3 %)	0
Hypertension	67 (8,5 %)	10 (1,3 %)	0	27 (6,9 %)	1 (0,3 %)	0

<sup>a</sup> Arythmie comprend : tachycardie, fibrillation auriculaire, arythmie, bradycardie, tachycardie supraventriculaire, tachycardie auriculaire, bloc auriculoventriculaire complet, trouble de la conduction, tachycardie ventriculaire, flutter auriculaire, bradyarythmie.

<sup>b</sup> Défaillance cardiaque comprend également défaillance cardiaque congestive, fraction d'éjection diminuée et dysfonctionnement ventriculaire gauche.

<sup>c</sup> Angine de poitrine incluse en raison de sa pertinence clinique.

<sup>d</sup> Le terme « Fractures » comprend toutes les fractures à l'exception des fractures pathologiques.

<sup>e</sup> Douleur ou gêne articulaire comprend : arthralgie, arthrite, arthropathie, bursite, tuméfaction articulaire, raideur articulaire, amplitude articulaire diminuée, épanchement articulaire, ankylose articulaire, ostéoarthrite, polyarthrite rhumatoïde, arthrose rachidienne, spondylolisthésis, tendinite.

<sup>f</sup> Myopathie comprend : douleur musculosquelettique, raideur musculosquelettique, douleur musculosquelettique du thorax, myalgie, faiblesse musculaire, gêne musculosquelettique, myopathie, gêne dans un membre, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, atrophie musculaire, fatigue musculaire, contractions fasciculaires, myopathie cortisonique.

### **Étude de phase III contrôlée par placebo chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique à haut risque nouvellement diagnostiqué (étude 3011– LATITUDE)**

Dans une étude de phase III menée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué et pouvant avoir déjà reçu un TAA pendant 3 mois au plus, l'acétate d'abiratérone a été administré à une dose de 1 g par jour en association avec une faible dose de prednisone (5 mg par jour) et un TAA (agoniste de la gonadolibérine ou orchidectomie) aux patients du groupe de traitement actif; les patients du groupe témoin ont reçu un TAA et un placebo. La durée médiane du traitement par l'acétate d'abiratérone était de 26 mois et celle du traitement par placebo était de 14 mois. Pour les

patients qui sont passés du groupe placebo l'acétate d'abiratérone, la durée médiane totale de traitement par l'acétate d'abiratérone était de 12 mois.

Les résultats de l'analyse finale portant sur l'innocuité étaient similaires aux résultats de la première analyse intérimaire. Les données recueillies au cours des 22 mois additionnels (depuis le moment où la première analyse intérimaire a été effectuée) n'ont pas montré de changements cliniquement pertinents du profil d'innocuité l'acétate d'abiratérone.

Les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment observés avec l'acétate d'abiratérone comparativement au placebo étaient les suivants : hypertension (38,4 % vs 22,1 %), hypokaliémie (24,0 % vs 3,8 %) et bouffées de chaleur (15,4 % vs 12,6 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquemment observés avec l'acétate d'abiratérone comparativement au placebo étaient les suivants : pneumonie (2,0 % vs 0,3 %), infection urinaire (1,3 % vs 0,8 %) et hématurie (1,3 % vs 0,5 %).

Les effets indésirables les plus fréquents menant à une intervention clinique avec l'acétate d'abiratérone comparativement au placebo étaient les suivants : hypokaliémie (9,5 % vs 0,8 %), hypertension (7,2 % vs 2,7 %), augmentation de l'ASAT (5,7 % vs 1,7 %) et augmentation de l'ALAT (5,5 % vs 1,8 %).

Lors de l'étude 3011, les effets attendus des minéralocorticoïdes se sont manifestés plus souvent chez les patients traités par l'acétate d'abiratérone que chez ceux ayant reçu un placebo : hypertension (40,7 % vs 23,9 %), hypokaliémie (24,0 % vs 3,8 %) et rétention liquidienne/cœdème (13,6 % vs 11,8 %).

Chez les patients traités par l'acétate d'abiratérone, une hypokaliémie de grade 3 ou 4 a été rapportée respectivement chez 10,9 % et 0,8 % des patients et une hypertension de grade 3 ou 4 respectivement chez 21,8 % et 0,2 % des patients.

**Tableau 3 : Effets indésirables médicamenteux (tous les grades) survenus à une fréquence de  $\geq 2$  % plus élevée dans le groupe l'acétate d'abiratérone comparativement au placebo au cours d'une étude de phase III menée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué (étude 3011)**

Classe de systèmes-organes/Terme préférentiel MedDRA	Acétate d'abiratérone à 1 g avec prednisone à 5 mg et TAA <sup>a</sup> tous les jours n = 597 <sup>b</sup>			Placebo et TAA <sup>a</sup> tous les jours n = 602 <sup>b</sup>		
	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
<b>Troubles cardiaques</b>						
Insuffisance cardiaque	9 (1,5 %)	2 (0,3 %)	1 (0,2 %)	2 (0,3%)	0	0
Angine de poitrine	10 (1,7 %)	3 (0,5 %)	1 (0,2 %)	5 (0,8 %)	0	0
Fibrillation auriculaire	10 (1,7 %)	2 (0,3 %)	0	2 (0,3 %)	1 (0,2 %)	0
<b>Infections et infestations</b>						
Infection urinaire	44 (7 %)	6 (1 %)	0	23 (3,8 %)	5 (0,8 %)	0

Infection des voies respiratoires supérieures	42 (7,0 %)	1 (0,2 %)	0	29 (4,8 %)	1 (0,2 %)	0
Grippe	42 (7,0 %)	0	0	20 (3,3 %)	0	0
Bronchite	24 (4,0 %)	2 (0,3 %)	0	8 (1,3 %)	0	0
<b>Blessure, empoisonnement et complications d'une intervention</b>						
Fracture d'une côte	15 (2,5 %)	0	0	2 (0,3 %)	0	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>						
Hypokaliémie <sup>†</sup>	143 (24,0 %)	65 (10,9 %)	5 (0,8 %)	23 (3,8 %)	9 (1,5 %)	1 (0,2 %)
<b>Affections du système nerveux</b>						
Céphalées	46 (7,7 %)	2 (0,3 %)	0	31 (5,1 %)	1 (0,2 %)	0
<b>Affections psychiatriques</b>						
Dépression	17 (2,8 %)	0	0	5 (0,8 %)	0	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>						
Toux	41 (6,9 %)	0	0	18 (3,0 %)	0	0
<b>Affections vasculaires</b>						
Hypertension	229 (38,4 %)	125 (20,9 %)	0	133 (22,1 %)	59 (9,8 %)	1 (0,2%)
Bouffées de chaleur	92 (15,4 %)	0	0	76 (12,6 %)	1 (0,2 %)	0

<sup>a</sup> Tous les patients recevaient un agoniste de la gonadolibérine ou avaient subi une orchidectomie.

<sup>b</sup> n = patients ayant fait l'objet d'une évaluation de l'innocuité.

<sup>†</sup> EI évalués par l'investigateur à partir des symptômes signalés

**Effets cardiovasculaires :** Les études de phase III excluaient les patients présentant une hypertension non maîtrisée, une cardiopathie cliniquement significative révélée par un infarctus du myocarde, des événements thrombotiques artériels au cours des six mois précédents, une angine de poitrine grave ou instable, une FEVG < 50 % ou une cardiopathie de classe III ou IV selon la NYHA (étude 301) ou une cardiopathie de classe II à IV selon la NYHA (étude 302). Tous les patients inscrits (sous traitement actif et sous placebo) recevaient un traitement anti-androgénique en concomitance, principalement des agonistes de la gonadolibérine, qui a été associé au diabète, à l'infarctus du myocarde, à l'accident vasculaire cérébral et à la mort subite d'origine cardiaque.

Les données groupées des études de phase III montrent que les effets indésirables cardiovasculaires sont survenus aux fréquences suivantes chez les patients sous acétate d'abiratérone comparativement aux patients sous placebo : fibrillation auriculaire, 2,6 % vs 2,0 %; tachycardie, 1,9 % vs 1,0 %; angine de poitrine, 1,7 % vs 0,8 %; insuffisance cardiaque, 0,7 % vs 0,2 %; et arythmie, 0,7 % vs 0,5 %.

**Hépatotoxicité :** L'hépatotoxicité médicamenteuse avec concentrations sériques élevées de transaminases (ALAT et ASAT) et de bilirubine totale a été signalée chez des patients traités par l'acétate d'abiratérone. Dans toutes les études cliniques de phase III, une hépatotoxicité de grade 3 ou 4 (à savoir : une augmentation du taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou une augmentation du taux de bilirubine > 1,5 fois la LSN) a



été signalée chez environ 6 % des patients traités par l'acétate d'abiratéronne, généralement au cours des trois premiers mois suivant le début du traitement.

Dans l'étude clinique de phase III menée chez des patients atteints d'un CPRCm ayant reçu un traitement antérieur à base de docétaxel (étude 301), ceux dont les taux d'ALAT ou d'ASAT étaient élevés au départ étaient plus susceptibles de présenter des augmentations des résultats aux tests de la fonction hépatique que ceux ayant des valeurs normales au départ. Lorsqu'on observait des augmentations de l'ALAT ou de l'ASAT > 5 fois la LSN ou du taux de bilirubine > 3 fois la LSN, on suspendait ou arrêta le traitement par l'acétate d'abiratéronne. Une augmentation marquée des résultats aux tests de la fonction hépatique s'est produite à deux occasions (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les deux patients en question, dont les valeurs de fonction hépatique étaient normales au départ, ont présenté des augmentations du taux d'ALAT ou d'ASAT de 15 à 40 fois la LSN et de bilirubine de 2 à 6 fois la LSN. Après l'interruption de l'acétate d'abiratéronne, les résultats aux tests de la fonction hépatique des deux patients se sont normalisés. Un patient a repris le traitement par l'acétate d'abiratéronne. Aucune récurrence des augmentations n'a été observée chez ce patient.

Dans le cadre de l'étude clinique de phase III menée chez des patients atteints d'un CPRCm, asymptomatiques ou légèrement symptomatiques (étude 302), des augmentations du taux d'ALAT ou d'ASAT de grade 3 ou 4 ont été observées chez 35 (6,5 %) des patients traités par l'acétate d'abiratéronne. Les augmentations du taux d'aminotransférases se sont résolues chez tous les patients sauf trois (deux présentaient de nouvelles métastases hépatiques multiples et un, une augmentation du taux d'ASAT environ trois semaines après la dernière dose d'acétate d'abiratéronne).

Dans l'étude clinique de phase III menée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique à haut risque nouvellement diagnostiqué (étude 3011), une hépatotoxicité de Grade 3 ou Grade 4 a été observée chez 8,2 % et 0,7% des sujets traités par l'acétate d'abiratéronne. Dix patients (1,7%) traités par l'acétate d'abiratéronne ont abandonné le traitement à cause d'une hépatotoxicité; deux présentaient une hépatotoxicité de Grade 2, six, une hépatotoxicité de Grade 3, et deux, un hépatotoxicité de Grade 4. Aucun décès dû à une hépatotoxicité n'a été signalé dans l'étude 3011.

Dans les études cliniques de phase III, des abandons de traitement en raison d'augmentations du taux d'ASAT et d'ALAT ou de résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique ont été rapportés respectivement chez 1,1 % des patients traités par l'acétate d'abiratéronne et 0,6 % des patients traités par le placebo; aucun décès n'a été rapporté suite à un épisode d'hépatotoxicité.

Dans des essais cliniques, le risque d'hépatotoxicité a été atténué par l'exclusion des patients atteints d'hépatite active ou dont les tests de la fonction hépatique au départ présentaient des anomalies importantes. Dans le cadre de l'essai mené chez les patients atteints d'un CPRCm qui ont reçu un traitement antérieur à base de docétaxel (étude 301), les patients ayant au départ des taux d'ALAT et d'ASAT  $\geq 2,5$  fois la LSN en l'absence de métastases hépatiques ou > 5 fois la LSN en présence de métastases hépatiques ont été exclus. Les patients ayant des métastases hépatiques et ceux dont les taux d'ALAT et d'ASAT étaient  $\geq 2,5$  fois la LSN étaient exclus de l'essai mené chez les patients atteints d'un CPRCm, asymptomatiques ou légèrement symptomatiques (étude 302). Dans l'essai mené chez les patients atteints d'un cancer de la

prostate métastatique hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué (étude 3011), les sujets ayant au départ des taux d'ALAT et d'ASAT > 2,5 fois la LSN, un taux de bilirubine > 1,5 fois la LSN ou ceux atteints d'une hépatite virale ou d'une hépatopathie chronique active ou symptomatique, ou présentant de l'ascite ou des troubles hémorragiques consécutifs à une insuffisance hépatique ont été exclus. Les anomalies des tests de la fonction hépatique apparues chez les patients participant aux essais cliniques ont été prises en charge en interrompant le traitement et en permettant la réadministration du médicament seulement une fois que les résultats des tests de la fonction hépatique étaient revenus aux valeurs initiales du patient (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les patients ayant présenté une augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT > 20 fois la LSN n'ont pas été traités de nouveau. L'innocuité de la reprise du traitement chez de tels patients est inconnue.

**Effets indésirables peu fréquents du médicament observés au cours des essais cliniques (< 2 %)**

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** syndrome pseudo-grippal.

**Investigations :** augmentation de la créatinémie, prise de poids.

**Infections et infestations :** infection des voies respiratoires inférieures.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** hypertriglycéridémie.

**Affections endocriniennes :** insuffisance surrénalienne.

**Affections cardiaques :** allongement de l'intervalle QT et torsades de pointe (chez des patients présentant une hypokaliémie ou ayant des problèmes cardiovasculaires sous-jacents, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).

**Résultats anormaux en hématologie et en biochimie clinique**

Le Tableau 4, le Tableau 5 et le Tableau 6 présentent les valeurs de laboratoire d'intérêt tirées des essais de phase III contrôlés par placebo.

**Tableau 4 : Sélection d'anomalies dans les valeurs de laboratoire des patients atteints d'un CPRCm, asymptomatiques ou légèrement symptomatiques, recevant l'acétate d'abiratéronne (étude 302)**

	Acétate d'abiratéronne à 1 g avec prednisone à 10 mg par jour n = 542		Placebo avec prednisone à 10 mg par jour n = 540	
	Tous les grades %	Grade 3/4 %	Tous les grades %	Grade 3/4 %
Augmentation de l'ALAT	41	6	28	1
Augmentation de l'ASAT	36	3	27	1
Augmentation de la bilirubine	11	< 1	4	< 1
Hypokaliémie	14	2	8	1
Hypophosphatémie	26	5	14	2
Hypertriglycéridémie	22	0	17	0
Hypernatrémie	30	< 1	24	< 1
Hypercalcémie	10	0	4	0
Lymphopénie	36	7	30	0

**Tableau 5 : Sélection d'anomalies de laboratoire chez les patients atteints d'un CPRCm**

**ayant reçu un traitement antérieur à base de docétaxel et recevant l'acétate d'abiratéronne (étude 301)**

	Acétate d'abiratéronne à 1 g avec prednisone à 10 mg par jour n = 791		Placebo avec prednisone à 10 mg par jour n = 394	
	Tous les grades %	Grade 3/4 %	Tous les grades %	Grade 3/4 %
Augmentation de l'ALAT	11	1	10	< 1
Augmentation de l'ASAT	30	2	34	1
Augmentation de la bilirubine	6	< 1	3	0
Hypokaliémie	19	3	10	< 1
Hypercholestérolémie	55	< 1	48	< 1
Phosphore bas	23	7	15	5
Hypertriglycéridémie	62	< 1	53	0

**Tableau 6 : Sélection d'anomalies de laboratoire chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué et recevant l'acétate d'abiratéronne (étude 3011)**

	Acétate d'abiratéronne à 1 g avec prednisone à 5 mg par jour n = 5971		Placebo N = 602	
	Tous les grades %	Grade 3/4 %	Tous les grades %	Grade 3/4 %
Augmentation de l'ALAT	45	6	45	1
Augmentation de l'ASAT	46	5	46	1
Augmentation de la bilirubine	16	< 1	6	< 1
Hypokaliémie	309	10	7	1
Lymphopénie	20	4	13	2

**Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables ci-après ont été déterminés durant l'utilisation de l'acétate d'abiratéronne à la suite de l'approbation du produit. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire par une population dont on ne connaît pas la taille, il n'est pas toujours possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition à ce médicament.

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** alvéolite allergique.

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** rhabdomyolyse, myopathie.

**Affections hépatobiliaires :** hépatite fulminante, insuffisance hépatique aiguë avec décès (voir l'encadré **Mises en garde et précautions importantes** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique**)

**Affections cardiaques :** allongement de l'intervalle QT et torsades de pointe (chez des patients présentant une hypokaliémie ou ayant des problèmes cardiovasculaires sous-jacents, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).

**Affections endocriniennes et métaboliques :** cas isolés d'hypoglycémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie**).

**Affections du système immunitaire – Hypersensibilité :** réaction anaphylactique (réactions

allergiques graves avec des symptômes qui comprennent, sans s'y limiter, difficulté à avaler ou à respirer, enflure du visage ou des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou éruption cutanée avec démangeaisons [urticaire]).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

*In vitro*, les études montrent que le CYP3A4 et SULT2A1 sont les principaux isoenzymes impliqués dans la biotransformation de l'abiratérone (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique non clinique**). L'abiratérone est un inhibiteur des enzymes hépatiques CYP2C8 et CYP2D6 intervenant dans la biotransformation des médicaments (voir **Interactions médicament-médicament**).

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Effet potentiel d'autres ingrédients médicinaux sur l'exposition à APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS**

***Inducteurs du CYP3A4*** : Selon les données *in vitro*, le métabolite actif abiratérone est un substrat du CYP3A4. Dans le cadre d'une étude clinique sur les interactions pharmacocinétiques menée chez des sujets sains, l'administration d'un prétraitement par un inducteur puissant du CYP3A4 (rifampicine à 600 mg par jour pendant 6 jours), suivi d'une dose unique de 1 000 mg d'acétate d'abiratérone, a donné lieu à une diminution de 55 % des valeurs de l'ASC<sub>∞</sub> plasmatique moyenne de l'abiratérone. L'utilisation d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par ex. la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine, la rifabutine et le phénobarbital) pendant le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS est à proscrire. Si l'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A4 s'avère nécessaire, l'efficacité clinique devra être évaluée minutieusement en raison de l'absence de données cliniques permettant de recommander un ajustement posologique approprié.

***Inhibiteurs du CYP3A4*** : Dans le cadre d'une étude clinique sur les interactions pharmacocinétiques, des sujets sains ont reçu une dose de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, à raison de 400 mg par jour pendant 6 jours. Aucun effet cliniquement significatif n'a été démontré sur les propriétés pharmacocinétiques de l'abiratérone suivant l'administration concomitante d'une dose unique d'acétate d'abiratérone de 1 000 mg au jour 4.

#### **Effet potentiel d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS sur l'exposition à d'autres médicaments**

***CYP1A2*** : Dans une étude clinique visant à déterminer les effets de l'acétate d'abiratérone (associé à de la prednisone) sur une dose unique de théophylline (substrat du CYP1A2), aucune augmentation de l'exposition générale à la théophylline n'a été observée.

***CYP2D6*** : Dans la même étude visant également à déterminer les effets de l'acétate d'abiratérone (associé à de la prednisone) sur une dose unique de dextrométhorphan (substrat du CYP2D6), l'exposition générale (ASC) au dextrométhorphan a augmenté d'environ 200 %. L'ASC<sub>24</sub> du

dextrorphan, métabolite actif du dextrométhorphan, a augmenté d'environ 33 %.

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS est un inhibiteur de l'enzyme hépatique CYP2D6 intervenant dans la biotransformation des médicaments. La prudence est recommandée lorsqu'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS est administré avec des médicaments activés ou métabolisés par le CYP2D6, particulièrement avec ceux dont l'index thérapeutique est étroit. Il faut envisager une réduction de la dose des médicaments à index thérapeutique étroit qui sont métabolisés par le CYP2D6.

**CYP2C8** : Dans le cadre d'un essai portant sur les interactions médicament-médicament avec le CYP2C8 chez des sujets sains, l'ASC de la pioglitazone a augmenté de 46 %, tandis que les ASC du M-III et du M-IV (les métabolites actifs de la pioglitazone, substrat du CYP2C8) ont chacune diminué de 10 % lors de l'administration d'une dose unique de pioglitazone en association avec une dose unique de 1 000 mg d'acétate d'abiratéron. Lorsqu'un substrat du CYP2C8 ayant un index thérapeutique étroit est utilisé en concomitance avec APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS, il faut surveiller les patients afin de détecter tout signe de toxicité lié à ce substrat. Par exemple, la pioglitazone et le repaglinide sont des médicaments métabolisés par le CYP2C8 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5** : Les études *in vitro* menées avec des microsomes hépatiques humains ont montré que l'abiratéron était un inhibiteur modéré du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4/5. Aucune étude clinique sur les interactions médicament-médicament n'a été menée pour confirmer ces résultats obtenus *in vitro* (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique non clinique**).

**OATP1B1** : *In vitro*, l'abiratéron et ses principaux métabolites ont inhibé le transporteur OATP1B1 qui assure le captage hépatique. Par conséquent, les concentrations de médicaments éliminés par le transporteur OATP1B1 pourraient augmenter. Il n'existe aucune donnée clinique disponible pour confirmer l'interaction avec le transporteur.

### **Interactions médicament-aliment**

L'administration d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS avec de la nourriture augmente significativement l'absorption de l'acétate d'abiratéron. L'efficacité et l'innocuité de l'acétate d'abiratéron administré avec de la nourriture n'ont pas été établies. APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS ne doit pas être pris avec des aliments solides ou liquides (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS ne doit pas être utilisé en association avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou des produits contenant du millepertuis, car leur utilisation concomitante peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'acétate d'abiratéron.

### **Effets du médicament sur le style de vie**

Aucune étude n'a évalué les effets de l'acétate d'abiratéron sur la capacité à conduire un

véhicule ou à utiliser des machines. On ne s'attend pas à ce qu'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS nuise à la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie recommandée**

La dose recommandée d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS est de 1 g (deux comprimés à 500 mg) en dose unique quotidienne **à prendre à jeun**. Aucun aliment solide ou liquide ne doit être consommé pendant au moins deux heures avant la prise d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS et pendant au moins une heure après. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

### **Dose recommandée de prednisone**

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) en association avec la prednisone à 10 mg par jour. APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS est également utilisé pour le traitement du cancer de la prostate métastatique à haut risque nouvellement diagnostiqué, en association avec la prednisone à 5 mg par jour.

### **Administration**

Les patients ayant commencé à prendre APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS qui recevaient déjà un agoniste de la gonadolibérine doivent continuer de recevoir ce dernier.

Les concentrations sériques de transaminases et de bilirubine doivent être mesurées avant de commencer le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS, ainsi que toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et ensuite une fois par mois.

Il convient de surveiller mensuellement la tension artérielle, le potassium sérique et la rétention liquidienne (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypertension, hypokaliémie et rétention liquidienne en raison d'un excès de minéralocorticoïdes**).

### **Dose oubliée**

Si on oublie une dose quotidienne d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS et/ou de la prednisone, on doit reprendre le traitement le lendemain avec la dose quotidienne habituelle.

### **Ajustement posologique chez les insuffisants hépatiques**

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave préexistante (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance

hépatique légère préexistante.

Chez les patients qui développent une hépatotoxicité au cours du traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS (augmentation des concentrations de transaminases [ALAT ou ASAT] à plus de cinq fois la LSN ou de la bilirubine à plus de trois fois la LSN), on doit suspendre immédiatement le traitement jusqu'à ce que les résultats des tests de la fonction hépatique se soient normalisés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique**).

La reprise du traitement une fois que les résultats aux tests de la fonction hépatique sont revenus aux valeurs initiales du patient peut se faire à une dose réduite de 500 mg (un comprimé à 500 mg ou deux comprimés à 250 mg) une fois par jour. Pour ce qui est des patients ayant repris le traitement, on doit surveiller les concentrations sériques de transaminases et de bilirubine au moins toutes les deux semaines durant trois mois et ensuite une fois par mois. En cas d'hépatotoxicité récurrente à une dose réduite de 500 mg par jour, il faut arrêter le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS. On ne doit pas prendre les doses réduites avec de la nourriture (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique**).

En cas d'hépatotoxicité grave (concentration d'ALAT 20 fois la limite supérieure de la normale) à un moment quelconque du traitement, il faut arrêter la prise d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS. Ces patients ne doivent pas reprendre le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS.

Arrêter définitivement le traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS chez les patients qui présentent une hausse concomitante du taux d'ALAT équivalant à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale **et** du taux de bilirubine totale équivalant à plus de 2 fois la limite supérieure de la normale en l'absence d'obstruction biliaire ou d'autres causes à l'origine de cette hausse concomitante.

#### **Ajustement posologique chez les insuffisants rénaux**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

#### **SURDOSAGE**

L'expérience du surdosage de l'acétate d'abiratérone chez l'être humain est limitée.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de ce médicament. En cas de surdosage, on doit arrêter l'administration d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS et prendre des mesures générales de soutien comprenant la surveillance des signes d'arythmie. On doit également évaluer la fonction hépatique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

#### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

L'acétate d'abiratérone est converti *in vivo* en abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Plus précisément, l'abiratérone inhibe de façon sélective l'enzyme 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Cette enzyme est exprimée dans les testicules, les glandes surrénales et tissus tumoraux de la prostate, et elle est nécessaire à la biosynthèse des androgènes. Elle catalyse la conversion de la prégnénolone et de la progestérone en deux précurseurs de la testostérone, la DHEA et l'androstènedione, respectivement par 17 $\alpha$ -hydroxylation et clivage de la liaison C17,20. L'inhibition de l'enzyme CYP17 entraîne également une augmentation de la production de minéralocorticoïdes par les glandes surrénales (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, *Hypertension, hypokaliémie et rétention liquidienne en raison d'un excès de minéralocorticoïdes*).

Le carcinome prostatique sensible aux androgènes répond aux traitements qui diminuent les concentrations d'androgènes. Les traitements anti-androgéniques, tels que les agonistes de la gonadolibérine et l'orchidectomie, diminuent la production d'androgènes au niveau des testicules, mais n'affecte pas la production d'androgènes par les glandes surrénales ou dans la tumeur. L'acétate d'abiratérone diminue les concentrations sériques de testostérone et d'autres androgènes chez des patients à des niveaux inférieurs à ceux obtenus en utilisant des agonistes de la gonadolibérine seuls ou après orchidectomie. La sensibilité des tests commerciaux servant à évaluer la testostérone n'est pas suffisante pour détecter l'effet d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS sur les concentrations sériques de testostérone. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de surveiller l'effet de l'acétate d'abiratérone sur les concentrations sériques de testostérone.

Il est possible d'observer des variations au niveau des concentrations sériques d'antigène prostatique spécifique (APS), mais il s'est avéré que ces variations n'ont pas de corrélation avec le bienfait clinique chez certains patients.

### **Pharmacodynamie**

**Électrophysiologie cardiaque :** Une étude multicentrique ouverte, non contrôlée, évaluant les ECG d'un seul groupe a été réalisée auprès de 33 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui ont subi une castration médicamenteuse (n = 28) ou chirurgicale (n = 5). On a enregistré une série d'ECG des patients au départ et au jour 1 des premier et deuxième cycles de 28 jours de traitement par l'acétate d'abiratérone (1 g/jour) plus la prednisone (5 mg deux fois par jour). À l'état d'équilibre au jour 1 du cycle 2, l'intervalle QTc était significativement raccourci à la plupart des points dans le temps, avec une diminution maximale moyenne par rapport au départ de -10,7 ms (IC à 90 % : -14,8 à -6,5) 24 heures après l'administration de la dose.

Le traitement anti-androgénique est associé à un allongement de l'intervalle QTc. Dans cette étude, l'intervalle QTc moyen était de 435 à 440 ms au départ et 57,6 % des sujets avaient des valeurs QTc initiales > 450 ms avant l'instauration du traitement par l'acétate d'abiratérone. Comme les sujets étaient déjà sous traitement anti-androgénique dans cet essai, les résultats de cette étude ne peuvent pas être appliqués aux populations non castrées.



**Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes :** Il n'était pas permis aux patients qui participaient aux essais cliniques pivots (COU-AA-302 et COU-AA-301) d'utiliser la spironolactone, un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, avec l'acétate d'abiratérone puisque la spironolactone a la capacité de se fixer au récepteur androgène de type sauvage et de l'activer, ce qui pourrait stimuler la progression de la maladie. Il faut éviter d'utiliser la spironolactone avec APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS.

**Utilisation antérieure de kétoconazole :** D'après l'expérience acquise lors d'un des premiers essais sur l'acétate d'abiratérone, on peut s'attendre à des taux de réponse moins élevés chez les patients traités antérieurement par du kétoconazole pour le cancer de la prostate.

### **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique de l'abiratérone et de l'acétate d'abiratérone a été étudiée à la suite de l'administration de l'acétate d'abiratérone à des sujets en bonne santé, à des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique et à des sujets non cancéreux présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'acétate d'abiratérone est rapidement converti *in vivo* en abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. Dans les études cliniques, plus de 99 % des échantillons analysés avaient des concentrations plasmatiques d'acétate d'abiratérone inférieures au seuil de détection (< 0,2 ng/mL).

**Absorption :** Les valeurs de l'ASC et de la  $C_{max}$  chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration étaient respectivement de 979 ng•h/mL et de 216,5 ng/mL. De plus, on a observé une grande variabilité inter-patient entre les sujets en bonne santé et les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration.

On a observé une réduction de la clairance chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (33 %) comparativement aux sujets en bonne santé. Cette réduction pourrait se traduire par une augmentation moyenne de 40 % de l'exposition moyenne prévue en population chez les patients comparativement aux sujets en bonne santé. Cependant, cette augmentation peut être confondue avec les effets des médicaments administrés en concomitance et la consommation de nourriture. On ne considère pas que cette différence soit cliniquement pertinente.

Après l'administration par voie orale de l'acétate d'abiratérone à jeun, le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale d'abiratérone est d'environ deux heures chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration.

L'exposition générale à l'abiratérone augmente lorsque l'acétate d'abiratérone est administré avec de la nourriture. La  $C_{max}$  et l'ASC de l'abiratérone étaient environ sept fois et cinq fois plus élevées, respectivement, lorsque l'acétate d'abiratérone était administré avec un repas faible en matières grasses (7 % de matières grasses, 300 calories) et environ 17 fois et 10 fois plus élevées, respectivement, lorsque l'acétate d'abiratérone était administré avec un repas riche en matières grasses (57 % de matières grasses, 825 calories).

Étant donné la variation normale de la teneur et de la composition des repas, la prise d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS avec les repas pourrait entraîner une

variation très marquée de l'exposition. Par conséquent, APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS **doit être pris à jeun**. Aucun aliment solide ou liquide ne doit être consommé pendant au moins deux heures avant la prise d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS et pendant au moins une heure après. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Distribution** : Le taux de liaison aux protéines plasmatiques de l'abiratéronne marqué au carbone 14 est de 99,8 % chez l'être humain. Le volume de distribution apparent est d'environ 5 630 L, ce qui donne à penser que l'abiratéronne est largement distribué dans les tissus périphériques. Des études *in vitro* montrent que l'acétate d'abiratéronne et l'abiratéronne, à des concentrations cliniquement pertinentes, ne sont pas des substrats de la glycoprotéine P (P-gp). Les études *in vitro* montrent également que l'acétate d'abiratéronne est un inhibiteur de la P-gp. Aucune étude n'a été menée sur d'autres protéines de transport.

**Métabolisme** : À la suite de l'administration orale de gélules d'acétate d'abiratéronne marqué au carbone 14, l'acétate d'abiratéronne est rapidement hydrolysé en son métabolite actif, l'abiratéronne. Cette réaction n'est pas médiée par le CYP, mais on pense qu'elle se produit par l'entremise d'une ou plusieurs estérases non identifiées. L'abiratéronne subit alors une métabolisme comprenant sulfatation, hydroxylation et oxydation, principalement dans le foie. Il en résulte la formation de deux principaux métabolites inactifs circulant dans le plasma, soit le sulfate d'abiratéronne et le sulfate d'abiratéronne N-oxyde, chacun comptant pour environ 43 % de la radioactivité totale. La formation du sulfate d'abiratéronne N-oxyde est surtout catalysée par le CYP3A4 et le SULT2A1, tandis que la formation du sulfate d'abiratéronne est catalysée par le SULT2A1.

**Excrétion** : La demi-vie moyenne de l'abiratéronne dans le plasma est d'environ 15 heures selon les données provenant de sujets en bonne santé et d'environ 12 heures selon les données de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. À la suite de l'administration par voie orale d'acétate d'abiratéronne marqué au carbone 14, environ 88 % de la dose radioactive se retrouve dans les selles et environ 5 % dans l'urine. Les principaux composés se trouvant dans les selles sont l'acétate d'abiratéronne et l'abiratéronne inchangés (environ 55 % et 22 % de la dose administrée, respectivement).

#### **Populations et états pathologiques particuliers**

L'effet des facteurs intrinsèques tels que l'âge et le poids corporel a été évalué en utilisant des analyses pharmacocinétiques de population; aucune de ces covariables n'a mis en évidence un effet statistiquement significatif.

**Pédiatrie** : L'acétate d'abiratéronne n'a pas été évalué chez des sujets pédiatriques.

**Sexe** : Toute l'information recueillie dans le cadre d'études cliniques à ce jour provient de sujets de sexe masculin.

**Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique de l'abiratéronne a été évaluée chez des sujets non atteints d'un CPRCm présentant une insuffisance hépatique légère (n = 8) ou modérée (n = 8) préexistante (classes A et B de Child-Pugh, respectivement) et des sujets témoins en

bonne santé (n = 8). L'exposition générale (ASC) à l'abiratérone après une dose orale unique de 1 g a augmenté respectivement d'environ 1,1 fois et 3,6 fois chez les sujets présentant une insuffisance hépatique préexistante de sévérité légère ou modérée. La demi-vie moyenne de l'abiratérone a été prolongée, passant d'environ 13 heures chez les sujets en bonne santé à environ 18 heures chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et à environ 19 heures chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'un CPRCm présentant une insuffisance hépatique légère préexistante. On ne doit pas utiliser l'acétate d'abiratérone en cas d'insuffisance hépatique préexistante de sévérité modérée ou grave. L'innocuité d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'un CPRCm présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) au départ.

Chez les patients qui développent une hépatotoxicité au cours du traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS, il peut s'avérer nécessaire de suspendre le traitement ou d'ajuster la posologie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique de l'abiratérone à la suite de l'administration d'une dose orale unique de 1 g d'acétate d'abiratérone a été comparée chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale suivant un schéma d'hémodialyse stable (n = 8) et des sujets témoins appariés ayant une fonction rénale normale (n = 8). L'exposition générale à l'abiratérone après la prise d'une dose orale unique de 1 g n'a pas augmenté chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris en cas d'insuffisance rénale grave (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Polymorphisme génétique :** On n'a pas évalué l'effet des différences génétiques sur la pharmacocinétique de l'abiratérone.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

En raison de son mode d'action, APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS pourrait nuire à un fœtus en développement; par conséquent, les femmes enceintes ou qui pourraient l'être ne doivent pas manipuler les comprimés non enrobés APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS sans une protection telle que des gants (voir section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en

vigueur.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés pelliculés APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS à 500 mg (d'acétate d'abiratérone, sous forme inchangée sont violets, ovales et biconvexes. Ils portent l'inscription « AB500 » sur un côté et « APO » sur l'autre. Le noyau des comprimés contient les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, laurylsulfate de sodium, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage des comprimés contient les ingrédients suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol et talc.

Les comprimés pelliculés APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS à 500 mg sont offerts en bouteilles de 60 comprimés et en plaquettes alvéolées de 14 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

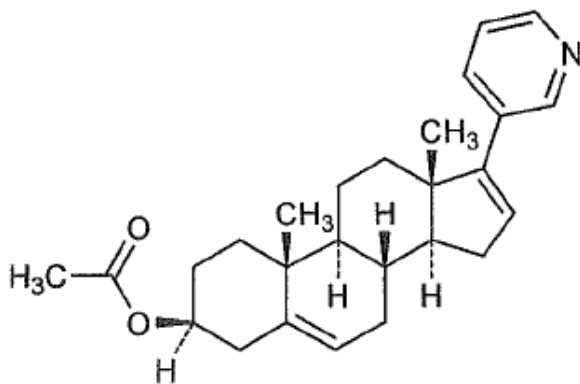
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : acétate d'abiratérone, USP

Nom chimique : acétate de (3 $\beta$ )-17-(3-pyridinyl)androsta-5,16-dièn-3-yl

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub> et 391,55 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acétate d'abiratérone est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé. L'acétate d'abiratérone est connu pour être très soluble dans le dichlorométhane; soluble dans l'acétone, le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol; peu soluble dans l'acétonitrile et le diméthylsulfoxyde; et pratiquement insoluble dans l'eau. Le point de fusion se situe entre 146 °C et 148 °C. Le pKa est de 5,19.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu, à deux traitements, avec permutation et en quatre périodes a été menée pour comparer APO-ABIRATERONE FILM COATED TABLETS (500 mg) d'Apotex Inc. et Zytiga® à 500 mg en comprimés pelliculés de Janssen Inc. Cette étude a été menée selon un plan pleinement répété chez des sujets adultes à jeun et en bonne santé. Les résultats observés chez les 49 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. Les résultats obtenus auprès de 49 sujets ayant terminé l'étude sont résumés comme suit.

Abiratérone (1 x 500 mg l'acétate d'abiratérone) Données d'observation Moyenne géométrique <sup>#</sup> Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	283,79 340,36 (66,6)	308,08 357,24 (57,7)	92,12	84,76-100,11
ASC <sub>i</sub> (ng•h/mL)	305,90 360,07 (63,5)	326,39 374,84 (56,1)	93,72	86,54-101,51
C <sub>max</sub> (ng/mL)	63,50 79,37 (81,7)	60,53 74,56 (62,6)	104,91	94,38-116,61
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,86 (55,4)	1,82 (49,6)		
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	17,49 (79,7)	15,74 (30,2)		

\* APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS (acétate d'abiratérone) en comprimés pelliculés à 500 mg (Apotex inc.)  
<sup>†</sup> Zytiga® (acétate d'abiratérone) en comprimés pelliculés à 500 mg (Janssen Inc.) ont été achetés au Canada.  
<sup>#</sup> D'après les moyennes géométriques des moindres carrés.  
<sup>§</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

L'efficacité de l'acétate d'abiratérone a été établie lors de trois études cliniques multicentriques de phase III, randomisées et contrôlées par placebo. Deux de ces études ont été menées auprès de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique (cancer de la prostate résistant à la castration [CPRCm]) et une étude a évalué des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique à haut risque nouvellement diagnostiqué.

### **Étude de phase III contrôlée par placebo chez des patients atteints d'un CPRCm, asymptomatiques ou légèrement symptomatiques (étude 302)**

#### **Méthodologie de l'étude et caractéristiques démographiques des patients**

Dans le cadre de cette étude, l'efficacité de l'acétate d'abiratéronne a été établie chez des patients atteints d'un CPRCm (documenté par des scintigraphies osseuses positives ou par des lésions métastatiques visibles au tomодensitogramme ou à l'IRM autres que des métastases viscérales) qui étaient asymptomatiques (comme défini par un score de 0 ou 1 au formulaire court du Questionnaire concis sur la douleur (QCD), pire douleur ressentie au cours des 24 dernières heures) ou légèrement symptomatiques (comme défini par un score de 2 ou 3 au formulaire court du QCD, pire douleur ressentie au cours des 24 dernières heures) après l'échec d'un TAA, qui utilisaient un agoniste de gonadolibérine pendant le traitement à l'étude ou qui avaient déjà subi une orchidectomie (n = 1 088). Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit l'acétate d'abiratéronne soit le placebo. Dans le groupe de traitement actif, l'acétate d'abiratéronne a été administré par voie orale à raison d'une dose de 1 g par jour en association avec une faible dose de prednisone de 5 mg deux fois par jour (n = 546). Les patients témoins ont reçu un placebo et une faible dose de prednisone de 5 mg deux fois par jour (n = 542).

Dans le cadre de cette étude, l'efficacité de l'acétate d'abiratéronne a été établie chez des patients atteints d'un CPRCm (documenté par des scintigraphies osseuses positives ou par des lésions métastatiques visibles au tomодensitogramme ou à l'IRM autres que des métastases viscérales) qui étaient asymptomatiques (comme défini par un score de 0 à 1 selon la version abrégée du questionnaire BPI-SF, pire douleur ressentie au cours des 24 dernières heures) ou légèrement symptomatiques (comme défini par un score de 2 à 3 selon la version abrégée du questionnaire BPI-SF, pire douleur ressentie au cours des 24 dernières heures) après l'échec d'un TAA, qui utilisaient un agoniste de la gonadolibérine pendant le traitement à l'étude ou qui avaient déjà subi une orchidectomie (n = 1 088). Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit l'acétate d'abiratéronne soit le placebo. Dans le groupe de traitement actif, l'acétate d'abiratéronne a été administré par voie orale à raison d'une dose de 1 g par jour en association avec une faible dose de prednisone de 5 mg deux fois par jour (n = 546). Les patients témoins ont reçu un placebo et une faible dose de prednisone de 5 mg deux fois par jour (n = 542).

Les patients n'étaient pas inclus dans l'étude s'ils souffraient d'une douleur modérée à forte, s'ils utilisaient des opiacés pour le soulagement d'une douleur forte, s'ils avaient des métastases hépatiques ou viscérales, si la présence de métastases au cerveau était confirmée, s'ils avaient une cardiopathie significative sur le plan clinique (attestée par un infarctus du myocarde ou des événements thrombotiques artériels dans les six derniers mois, une angine de poitrine grave ou instable, une FEVC < 50 % ou une insuffisance cardiaque de classe II à IV selon la *New York Heart Association*), s'ils avaient reçu antérieurement du kétoconazole pour le traitement du cancer de la prostate, s'ils avaient des antécédents de troubles surrénaux ou hypophysaires ou s'ils avaient une tumeur prostatique présentant de nombreuses petites cellules (neuroendocriniennes) à l'analyse histologique. L'administration concomitante de la spironolactone était restreinte étant donné le risque de stimulation de la progression de la maladie. Les patients qui avaient déjà subi une chimiothérapie ou un traitement biologique étaient exclus de l'étude.

Les critères d'évaluation coprincipaux de l'efficacité étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression radiographique (SSPr). Outre les critères d'évaluation coprincipaux, les bienfaits du traitement étaient évalués à partir du délai avant utilisation d'opiacés pour le

soulagement de la douleur liée au cancer, le délai avant instauration de la chimiothérapie cytotoxique, le délai avant détérioration de l'indice fonctionnel ECOG  $\geq 1$  point et le délai avant progression confirmée par le taux d'APS selon les critères du PCWG2 (*Prostate Cancer Working Group-2*). Les traitements à l'étude étaient interrompus au moment où la progression clinique sans équivoque était déterminée. La progression clinique sans équivoque était caractérisée par l'une des situations suivantes : douleur liée au cancer nécessitant l'administration prolongée d'analgésiques opioïdes (utilisation d'opiacés à administration orale pendant au moins 3 semaines ou d'opiacés à administration parentérale pendant au moins 7 jours), besoin immédiat d'instaurer une chimiothérapie cytotoxique, besoin immédiat d'effectuer soit de la radiothérapie soit une intervention chirurgicale en raison de complications causées par la progression de la tumeur, détérioration de l'indice fonctionnel ECOG à un grade supérieur ou égal à 3. Les traitements pouvaient aussi être interrompus au moment où une progression radiographique était confirmée, à la discrétion de l'investigateur.

La survie sans progression radiographique a été évaluée en s'appuyant sur des études d'imagerie séquentielles, selon les critères de scintigraphie osseuse du PCWG2 (*Prostate Cancer Working Group-2*) dans les cas de lésions osseuses, et pour les lésions touchant les tissus mous, selon les critères modifiés de RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). La SSPr a été analysée au moyen d'une évaluation radiographique revue par un laboratoire central.

Puisque des variations au niveau de la concentration sérique d'APS ne permettent pas toujours de prédire les bienfaits cliniques, les patients ont continué de prendre l'acétate d'abiratéronne jusqu'à ce que les critères d'abandon précisés pour l'étude aient été remplis.

Le Tableau 7 résume les principales caractéristiques démographiques et pathologiques de départ. Les caractéristiques démographiques et pathologiques de départ ont été réparties de façon équilibrée entre les deux groupes.

**Tableau 7 : Principales caractéristiques démographiques et pathologiques de départ (étude de phase III chez des patients atteints d'un CPRCm, asymptomatiques ou légèrement symptomatiques : population en intention de traiter)**

	Acétate d'abiratéronne + prednisone (n = 546)	Placebo + prednisone (n = 542)	Total (n = 1 088)
<b>Âge (années)</b>			
n	546	542	1 088
Moyenne (É-T)	70,5 (8,80)	70,1 (8,72)	70,3 (8,76)
Médiane	71,0	70,0	70,0
Fourchette	(44 à 95)	(44 à 90)	(44 à 95)
<b>Sexe</b>			
n	546	542	1 088
Masculin	546 (100,0 %)	542 (100,0 %)	1 088 (100,0 %)
<b>Race</b>			
n	545	540	1 085
Blanche	520 (95,4 %)	510 (94,4 %)	1 030 (94,9 %)
Noire	15 (2,8 %)	13 (2,4 %)	28 (2,6 %)
Asiatique	4 (0,7 %)	9 (1,7 %)	13 (1,2 %)
Autres	6 (1,1 %)	6 (1,1 %)	12 (1,1 %)



	Acétate d'abiratéronne + prednisone (n = 546)	Placebo + prednisone (n = 542)	Total (n = 1 088)
<b>Temps écoulé entre le diagnostic initial et la prise de la première dose (années)</b>			
n	542	540	1 082
Moyenne (É-T)	6,7 (4,85)	6,5 (4,77)	6,6 (4,81)
Médiane	5,5	5,1	5,3
Fourchette	(0 à 28)	(0 à 28)	(0 à 28)
<b>Étendue de la maladie</b>			
n	544	542	1 086
Os	452 (83,1 %)	432 (79,7 %)	884 (81,4 %)
Os seulement	274 (50,4 %)	267 (49,3 %)	541 (49,8 %)
Tissus mous ou ganglions	267 (49,1 %)	271 (50,0 %)	538 (49,5 %)
<b>Indice fonctionnel ECOG</b>			
n	546	542	1 088
0	416 (76,2 %)	414 (76,4 %)	830 (76,3 %)
1	130 (23,8 %)	128 (23,6 %)	258 (23,7 %)
<b>Taux d'APS au départ (ng/mL)</b>			
n	546	539	1 085
Moyenne (É-T)	133,38 (323,639)	127,63 (387,878)	130,52 (356,846)
Médiane	42,01	37,74	39,51
Fourchette	(0,0 à 3 927,4)	(0,7 à 6 606,4)	(0,0 à 6 606,4)
<b>Taux d'hémoglobine au départ (g/dL)</b>			
n	545	538	1 083
Moyenne (É-T)	12,97 (1,22)	12,99 (1,22)	12,98 (1,22)
Médiane	13,0	13,1	13,1
Fourchette	(7,2 à 16,6)	(7,0 à 15,7)	(7,0 à 16,6)
<b>Taux de phosphatase alcaline au départ (UI/L)</b>			
n	546	539	1 085
Moyenne (É-T)	137,4 (166,88)	148,1 (248,11)	142,8 (211,15)
Médiane	93,0	90,0	91,0
Fourchette	(32 à 1 927)	(21 à 3 056)	(21 à 3 056)
<b>Taux de lactate déshydrogénase au départ (UI/L)</b>			
n	543	536	1 079
Moyenne (É-T)	199,9 (78,57)	196,8 (59,20)	198,3 (69,61)
Médiane	187,0	184,0	185,0
Fourchette	(60 à 871)	(87 à 781)	(60 à 871)

## Résultats de l'étude

Un nombre médian de 15 cycles (60 semaines) a été administré dans le groupe sous acétate d'abiratéronne comparativement à 9 cycles (36 semaines) dans le groupe sous placebo. La durée moyenne du traitement par l'acétate d'abiratéronne était de 18,8 mois et celle du traitement par le placebo de 11,3 mois.

Au moment de l'analyse de la SSPr, il y avait eu 401 événements de progression radiographique : 150 (28 %) des patients traités par l'acétate d'abiratéronne et 251 (46 %) des patients sous placebo avaient présenté des signes radiographiques de progression ou étaient morts. Une différence significative de la SSPr a été observée entre les groupes de traitement; voir le Tableau 8 et la Figure 1. L'analyse de la SSPr par sous-groupe est présentée à la Figure 2.

**Tableau 8 : SSPr des patients traités soit par l'acétate d'abiratéronne, soit par un placebo, en association avec de la prednisone, et recevant un agoniste de la gonadolibérine ou ayant subi une orchidectomie antérieure (population en intention de traiter)**

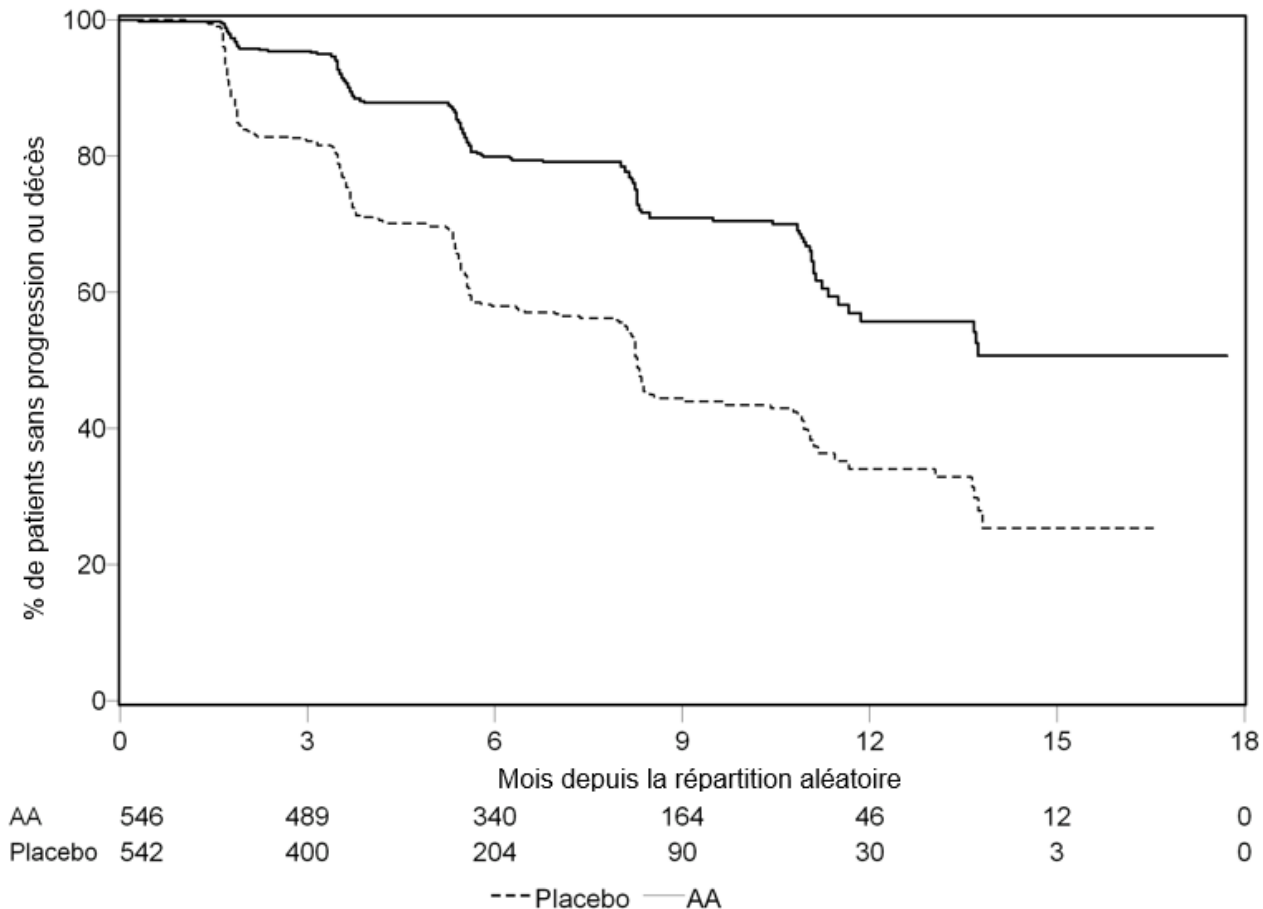
	Acétate d'abiratéronne (n = 546)	Placebo (n = 542)
Progression ou décès	150 (28 %)	251 (46 %)
SSPr médiane en mois (IC à 95 %)	Non atteinte (11,66 à NE)	8,3 (8,12 à 8,54)
<i>Hazard ratio</i> ** (IC à 95 %)	0,425 (0,347 à 0,522)	
Valeur <i>p</i> *	< 0,0001	

NE = non estimé.

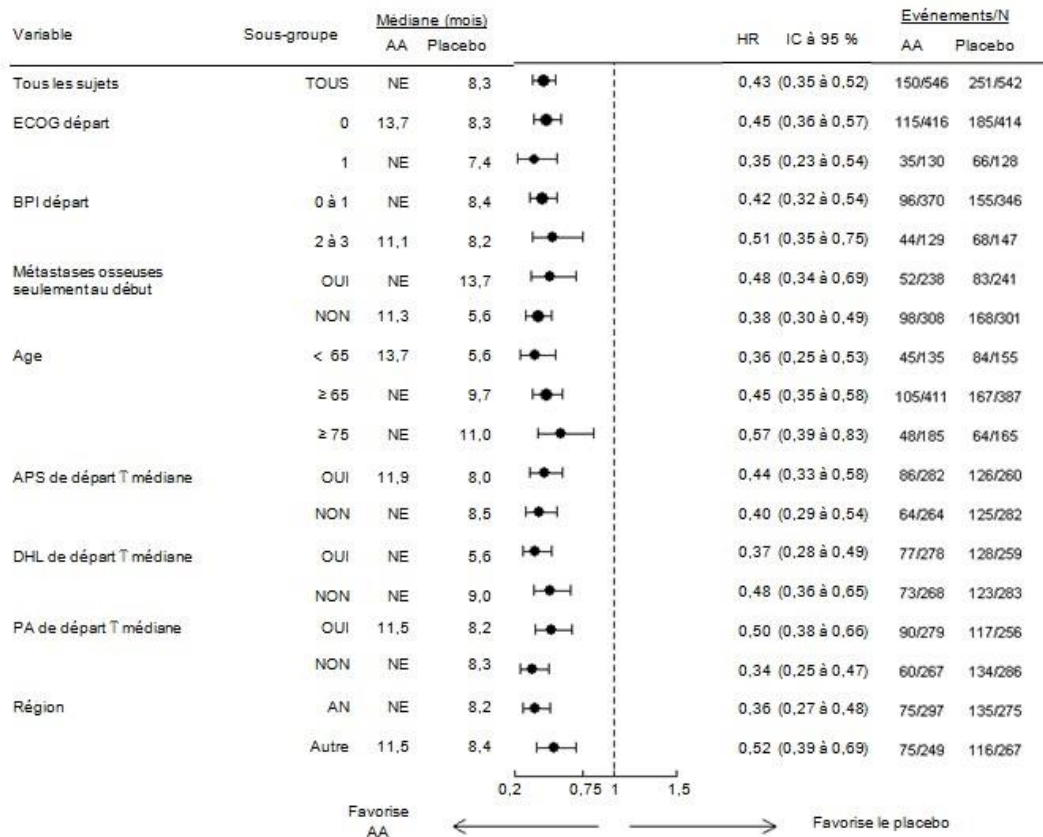
\* Selon un test de Mantel-Haenszel de l'égalité de deux courbes de survie durant la période et stratifié en fonction du score de l'indice fonctionnel ECOG au départ (0 ou 1).

\*\* Le *hazard ratio* provient d'un modèle stratifié de risques proportionnels. Un *hazard ratio* < 1 est en faveur de l'acétate d'abiratéronne.

**Figure 1 : Courbes de Kaplan Meier de la SSPr des patients traités soit par l’acétate d’abiratérone, soit par un placebo, en association avec de la prednisone, et recevant un agoniste de la gonadolibérine ou ayant subi une orchidectomie antérieure**



**Figure 2 : SSPr par sous-groupe (population en intention de traiter)**



Dans chaque sous-groupe, le *hazard ratio* a été estimé au moyen d'un modèle non stratifié de risques proportionnels de Cox.

AA = acétate d'abiratéronne; PA = phosphatase alcaline; BPI = *Brief Pain Inventory*; IC = intervalle de confiance; ECOG = score fonctionnel de l'*Eastern Cooperative Oncology Group*; HR = *hazard ratio*; LDH = lactate déshydrogénase; AN = Amérique du Nord; NE = non estimable; N = nombre; APS = antigène prostatique spécifique.

Une analyse intermédiaire planifiée pour la SG a été menée après la survenue de 333 décès. À ce moment, le comité indépendant de surveillance des données et de l'innocuité (CISDI) a déterminé qu'il n'y avait plus d'incertitude absolue entre les groupes de l'étude et a recommandé de lever l'insu de l'étude compte tenu des améliorations cliniquement et statistiquement significatives sur le plan de la SSPr et des améliorations sur le plan d'autres critères d'évaluation secondaires cliniquement importants, et d'une tendance positive vers l'amélioration de la survie globale. Par conséquent, les patients du groupe placebo se sont vus offrir le traitement par l'acétate d'abiratéronne. Lors de l'analyse intermédiaire, la survie globale était plus longue avec l'acétate d'abiratéronne qu'avec le placebo, ce qui se traduisait par une réduction de 25 % du risque de décès (*hazard ratio* = 0,752, IC à 95 % [0,606 à 0,934],  $p = 0,0097$ ), mais la SG n'était pas définitive et les résultats n'avaient pas atteint le seuil de signification statistique prédéfini de 0,0008 (Tableau 9). Le suivi de la survie globale a continué après cette analyse intermédiaire.

L'analyse finale planifiée pour la SG a été menée après la survenue de 741 décès (période de suivi médiane de 49 mois). La proportion de décès chez les patients traités par l'acétate

d'abiratéronne était de 65 % (354 sur 546) comparativement à 71 % chez les patients ayant reçu un placebo (387 sur 542). Un bienfait statistiquement significatif sur la SG en faveur du groupe traité par l'acétate d'abiratéronne a été démontré, avec une réduction de 19,4 % du risque de décès (*hazard ratio* = 0,806, IC à 95 % [0,697 à 0,931],  $p = 0,0033$ ) et une amélioration de la SG médiane de 4,4 mois (acétate d'abiratéronne : 34,7 mois; placebo : 30,3 mois) (voir le Tableau 7 et la Figure 3). Soixante-sept pour cent des patients traités par l'acétate d'abiratéronne et 80 % des patients sous placebo ont reçu des traitements subséquents pouvant prolonger la SG chez cette population de patients. Les traitements subséquents comprenaient les suivants : acétate d'abiratéronne, 69 (13 %) et 238 (44 %); docétaxel, 311 (57 %) et 331 (61 %); cabazitaxel, 100 (18 %) et 105 (19 %); et enzalutamide, 87 (16 %) et 54 (10 %) pour les patients recevant l'acétate d'abiratéronne ou le placebo, respectivement. L'analyse de la survie par sous-groupe est présentée à la Figure 4.

**Tableau 9 : Survie globale des patients atteints d'un CPRCm, asymptomatiques ou légèrement symptomatiques, traités soit par l'acétate d'abiratéronne, soit par un placebo, en association avec de la prednisone, et recevant un agoniste de la gonadolibérine ou ayant subi une orchidectomie antérieure (population en intention de traiter)**

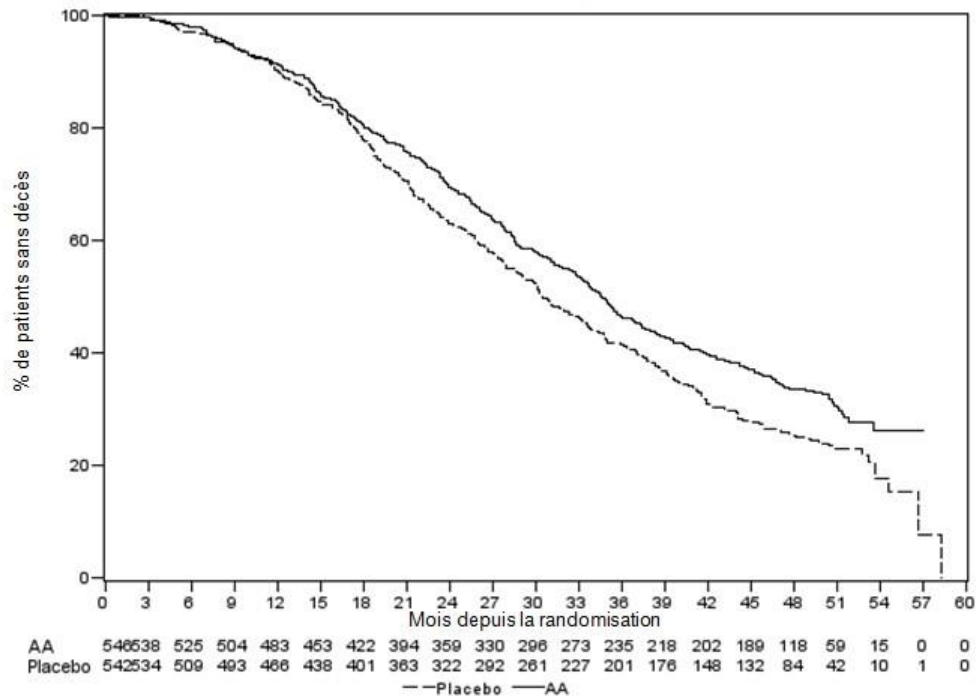
	Acétate d'abiratéronne (n = 546)	Placebo (n = 542)
<b>Analyse intermédiaire</b>		
Décès	147 (27 %)	186 (34 %)
SG médiane en mois (IC à 95 %)	Non atteinte (NE à NE)	27,2 (25,95 à NE)
<i>Hazard ratio</i> ** (IC à 95 %)	0,752 (0,606 à 0,934)	
Valeur $p^*$	0,0097	
<b>Analyse finale de la survie</b>		
Décès	354 (65 %)	387 (71 %)
SG médiane en mois (IC à 95 %)	34,7 (32,7 à 36,8)	30,3 (28,7 à 33,3)
<i>Hazard ratio</i> ** (IC à 95 %)	0,806 (0,697 à 0,931)	
Valeur $p^*$	0,0033	

NE = non estimé.

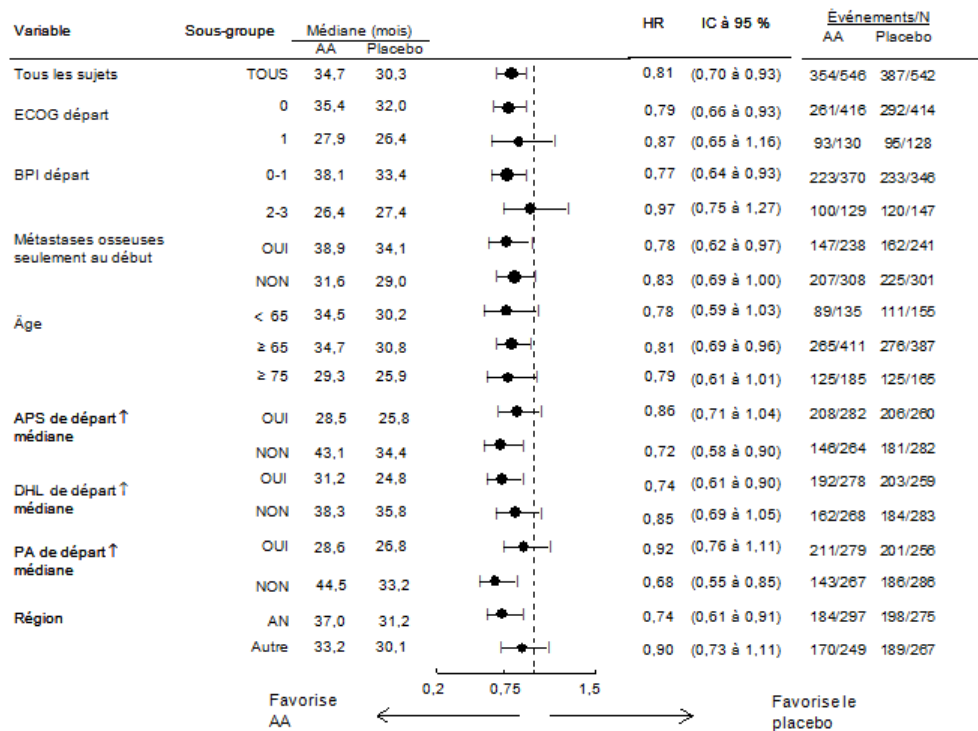
\* Selon un test de Mantel-Haenszel de l'égalité de deux courbes de survie durant la période et stratifié en fonction du score de l'indice fonctionnel ECOG au départ (0 ou 1).

\*\* Le *hazard ratio* est dérivé d'un modèle stratifié de risques proportionnels. Un *hazard ratio* < 1 est en faveur de l'acétate d'abiratéronne.

**Figure 3 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des patients traités soit par l'acétate d'abiratérone, soit par un placebo, en association avec de la prednisonne, et recevant un agoniste de la gonadolibérine ou ayant subi une orchidectomie antérieure (analyse finale; population en intention de traiter)**



**Figure 4 : Survie globale par sous-groupe (analyse finale) (population en intention de traiter)**



AA = acétate d'abiratéronne; PA = phosphatase alcaline; BPI = *Brief Pain Inventory* (Questionnaire concis sur la douleur); IC = intervalle de confiance; ECOG = indice fonctionnel de l'*Eastern Cooperative Oncology Group*; HR = *hazard ratio*; LDH = lactate déshydrogénase; AN = Amérique du Nord; NE = non évalué.

Les analyses de sous-groupes ont montré un effet constant, mais significatif sur la SSPr et une tendance favorable constante sur la survie globale avec le traitement par l'acétate d'abiratéronne.

Les améliorations observées vis-à-vis des paramètres d'évaluation coprinipaux que sont la SG et la SSPr étaient appuyées par les bienfaits cliniques en faveur de l'acétate d'abiratéronne par rapport au placebo évalués au moyen des paramètres d'évaluation secondaires suivants :

**Délai avant utilisation d'opiacés pour le soulagement de la douleur causée par le cancer :**

Le délai médian avant utilisation d'opiacés pour le soulagement de la douleur causée par le cancer de la prostate était de 33,4 mois pour les patients recevant l'acétate d'abiratéronne alors qu'il était de 23,4 mois pour les patients recevant le placebo ( $HR = 0,721$ ; IC à 95 % [0,614, 0,846],  $p = 0,0001$ ).

**Délai avant instauration de la chimiothérapie cytotoxique :**

Le délai médian avant instauration de la chimiothérapie cytotoxique était de 25,2 mois pour les patients recevant l'acétate d'abiratéronne alors qu'il était de 16,8 mois pour les patients recevant le placebo ( $HR = 0,580$ ; IC à 95 % [0,487, 0,691],  $p < 0,0001$ ).

**Délai avant détérioration de l'indice fonctionnel ECOG :**

Le délai médian avant détérioration

de l'indice fonctionnel ECOG  $\geq 1$  point était de 12,3 mois pour les patients recevant l'acétate d'abiratéronne et de 10,9 mois pour les patients recevant le placebo ( $HR = 0,821$ ; IC à 95 % [0,714, 0,943],  $p = 0,0053$ ).

**Critères d'évaluation fondés sur le taux d'APS :** Les critères d'évaluation fondés sur le taux d'APS ne sont pas des critères de substitution validés du bienfait clinique pour cette population de patients. Néanmoins, les patients recevant l'acétate d'abiratéronne ont obtenu un taux de réponse de l'ASP total significativement plus élevé (défini comme une réduction  $\geq 50$  % par rapport au départ), comparativement aux patients recevant le placebo : soit 62 % par rapport à 24 %,  $p < 0,0001$ . Le délai médian avant progression du taux d'APS (intervalle de temps entre la répartition aléatoire et la progression du taux d'APS selon les critères PSAWG [*Prostate Specific Antigen Working Group*]) était de 11,1 mois pour les patients traités par l'acétate d'abiratéronne et de 5,6 mois pour les patients traités par le placebo ( $HR = 0,488$ ; IC à 95 % [0,462, 0,728],  $p < 0,0001$ ).

### **Étude de phase III contrôlée par placebo chez des patients atteints d'un CPRCm ayant reçu un traitement antérieur à base de docétaxel (étude 301)**

#### **Méthodologie de l'étude et caractéristiques démographiques des patients**

Dans le cadre de cette étude, l'efficacité de l'acétate d'abiratéronne a été établie chez les patients atteints d'un CPRCm qui ont reçu une chimiothérapie antérieure à base de docétaxel. Les patients ont continué d'être traités par un agoniste de la gonadolibérine pendant le traitement à l'étude ou avaient subi antérieurement une orchidectomie ( $n = 1\ 195$ ). Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit l'acétate d'abiratéronne soit le placebo. Dans le groupe de traitement actif, l'acétate d'abiratéronne a été administré par voie orale à une dose de 1 g par jour en association avec une faible dose de prednisone de 5 mg deux fois par jour ( $n = 797$ ). Les patients témoins ont reçu un placebo et une faible dose de prednisone de 5 mg deux fois par jour ( $n = 398$ ).

Les patients n'étaient pas inclus dans l'étude s'ils avaient une cardiopathie cliniquement significative (révélée par un infarctus du myocarde ou des événements thrombotiques artériels au cours des six mois précédents, une angine de poitrine sévère ou instable ou une FEVG  $< 50$  % ou une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA), s'ils avaient reçu antérieurement du kétoconazole pour le traitement du cancer de la prostate, s'ils avaient des antécédents de troubles surrénaux ou hypophysaires ou s'ils avaient une tumeur prostatique présentant de nombreuses petites cellules (neuroendocriniennes) à l'analyse histologique. L'administration concomitante de la spironolactone était restreinte étant donné le risque de stimulation de la progression de la maladie.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans cette étude était la SG.

La concentration sérique d'APS ne permet pas toujours de prédire un bienfait clinique. Dans cette étude on recommandait également aux patients de continuer de prendre leurs médicaments à l'étude jusqu'à ce qu'il y ait progression du taux d'APS (augmentation de 25 % confirmée par rapport à la valeur de départ ou le nadir du patient) accompagnée d'une progression



radiographique définie dans le protocole et d'une progression symptomatique ou clinique.

Le Tableau 10 résume les principales caractéristiques démographiques et pathologiques de départ. Les caractéristiques démographiques et pathologiques de départ ont été réparties de façon équilibrée entre les deux groupes.

**Tableau 10 : Étude de phase III sur les principales caractéristiques démographiques et pathologiques de départ chez des patients atteints d'un CPRCm ayant reçu un traitement antérieur à base de docétaxel (population en intention de traiter**

	Acétate d'abiratéronne + prednisone (n = 797)	Placebo + prednisone (n = 398)	Total (n = 1 195)
<b>Âge (années)</b>			
n	797	397	1 194
Moyenne (É-T)	69,1 (8,40)	68,9 (8,61)	69,0 (8,46)
Médiane	69,0	69,0	69,0
Fourchette	(42 à 95)	(39 à 90)	(39 à 95)
<b>Sexe</b>			
n	797	398	1 195
Masculin	797 (100,0 %)	398 (100,0 %)	1 195 (100,0 %)
<b>Race</b>			
n	796	397	1 193
Blanche	743 (93,3 %)	368 (92,7 %)	1 111 (93,1 %)
Noire	28 (3,5 %)	15 (3,8 %)	43 (3,6 %)
Asiatique	11 (1,4 %)	9 (2,3 %)	20 (1,7 %)
Autres	14 (1,8 %)	5 (1,3 %)	19 (1,6 %)
<b>Temps écoulé entre le diagnostic initial et la prise de la première dose (jours)</b>			
n	791	394	1 185
Moyenne (É-T)	2 610,9 (1 630,21)	2 510,1 (1 712,36)	2 577,4 (1 657,93)
Médiane	2 303,0	1 928,0	2 198,0
Fourchette	(175 à 9 129)	(61 à 8 996)	(61 à 9 129)
<b>Indications de progression de la maladie</b>			
n	797	398	1 195
APS seulement	238 (29,9 %)	125 (31,4 %)	363 (30,4 %)
Progression radiographique avec ou sans progression du taux d'APS	559 (70,1 %)	273 (68,6 %)	832 (69,6 %)
<b>Étendue de la maladie</b>			
Os	709 (89,2 %)	357 (90,4 %)	1 066 (89,6 %)
Tissus mous, sans autre précision	0	0	0
Ganglion	361 (45,4 %)	164 (41,5 %)	525 (44,1 %)
Viscères, sans autre précision	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Foie	90 (11,3 %)	30 (7,6 %)	120 (10,1 %)
Poumons	103 (13,0 %)	45 (11,4 %)	148 (12,4 %)
Masse au niveau de la prostate	60 (7,5 %)	23 (5,8 %)	83 (7,0 %)
Autres viscères	46 (5,8 %)	21 (5,3 %)	67 (5,6 %)
Autres tissus	40 (5,0 %)	20 (5,1 %)	60 (5,0 %)

	Acétate d'abiratéronne + prednisone (n = 797)	Placebo + prednisone (n = 398)	Total (n = 1 195)
<b>Indice fonctionnel ECOG</b>			
n	797	398	1 195
0 ou 1	715 (89,7 %)	353 (88,7 %)	1 068 (89,4 %)
2	82 (10,3 %)	45 (11,3 %)	127 (10,6 %)
<b>Douleur</b>			
n	797	398	1 195
Présente	357 (44,8 %)	179 (45,0 %)	536 (44,9 %)
Absente	440 (55,2 %)	219 (55,0 %)	659 (55,1 %)
<b>Taux d'APS au départ (ng/mL)</b>			
n	788	393	1 181
Moyenne (É-T)	439,18 (888,476)	400,58 (810,549)	426,33 (863,173)
Médiane	128,80	137,70	131,40
Fourchette	(0,4 à 9 253,0)	(0,6 à 10 114,0)	(0,4 à 10 114,0)

Onze pour cent des patients inscrits avaient un score de 2 à l'indice fonctionnel ECOG lors de leur inclusion; 70 % des patients présentaient des signes radiographiques de progression de la maladie avec ou sans progression du taux d'APS; 70 % des patients avaient reçu une chimiothérapie cytotoxique antérieure et 30 % en avaient reçu deux. Conformément au protocole, 100 % des patients avaient reçu du docétaxel avant le traitement par l'acétate d'abiratéronne. Tous les schémas comportant du docétaxel étaient considérés comme une seule ligne de traitement. Onze pour cent des patients traités par l'acétate d'abiratéronne présentaient des métastases hépatiques.

### Résultats de l'étude

Un nombre médian de 8 cycles (32 semaines) a été administré dans le groupe sous acétate d'abiratéronne comparativement à 4 cycles (16 semaines) dans le groupe sous placebo. La proportion de patients ayant eu besoin d'une réduction de la dose était faible; il y a eu réduction de la dose chez 4 % des patients du groupe sous acétate d'abiratéronne et chez 1 % de ceux du groupe sous placebo et interruption de la prise de la dose chez 17 % et 16 % des patients, respectivement.

Lors d'une analyse intermédiaire effectuée après la survenue de 552 décès, la proportion de décès chez les patients traités par l'acétate d'abiratéronne était de 42 % (333 sur 797) comparativement à 55 % chez les patients traités par le placebo (219 sur 398). On a observé une amélioration statistiquement significative de la survie globale médiane chez les patients traités par l'acétate d'abiratéronne (voir le Tableau 11 et la Figure 5).

Une analyse révisée de la survie a été menée après la survenue de 775 décès (97 % du nombre de décès prévu pour l'analyse finale). Les résultats de cette analyse ont été pris en considération avec ceux de l'analyse intermédiaire (Tableau 11).

**Tableau 11 : Survie globale des patients traités soit par l'acétate d'abiratérone, soit par un placebo, en association avec de la prednisone, et recevant un agoniste de la gonadolibérine ou ayant subi une orchidectomie antérieure**

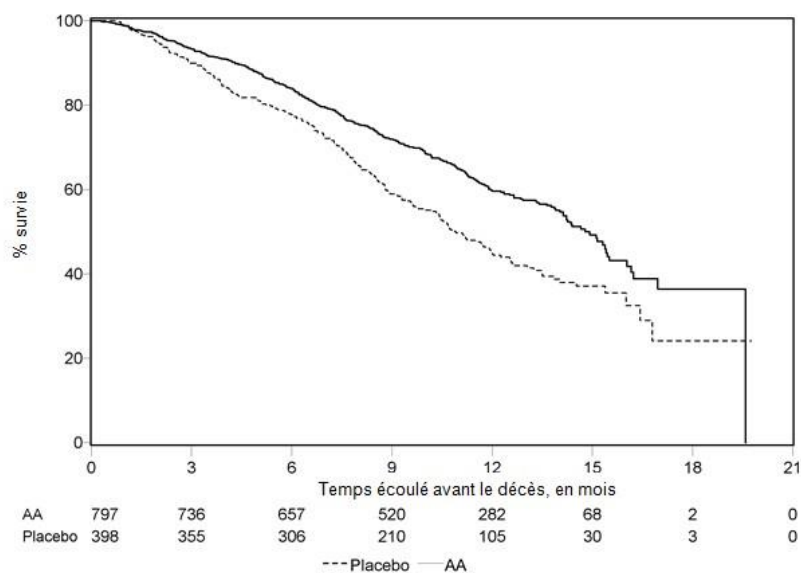
	Acétate d'abiratérone (n = 797)	Placebo (n = 398)
<b>Analyse primaire de la survie</b>		
Décès (%)	333 (42 %)	219 (55 %)
Survie médiane en mois (IC à 95 %)	14,8 (14,1 à 15,4)	10,9 (10,2 à 12,0)
Valeur de $p^a$	< 0,0001	
<i>Hazard ratio</i> (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,646 (0,543 à 0,768)	
<b>Analyse révisée de la survie</b>		
Décès (%)	501 (63 %)	274 (69 %)
Survie médiane en mois (IC à 95 %)	15,8 (14,8 à 17,0)	11,2 (10,4 à 13,1)
<i>Hazard ratio</i> (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,740 (0,638 à 0,859)	

<sup>a</sup> La valeur de  $p$  provient d'un test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction du score de l'indice fonctionnel ECOG (0-1 ou 2), du score de douleur (absence p/r à présence), du nombre de schémas chimiothérapeutiques antérieurs (1 ou 2) et du type d'évolution de la maladie (APS seul ou radiographique).

<sup>b</sup> Le *hazard ratio* provient d'un modèle stratifié de risques proportionnels. Un *hazard ratio* < 1 favorise l'acétate d'abiratérone.

À tous les points d'évaluation dans le temps après une première période de quelques mois de traitement, une proportion plus élevée de patients traités par l'acétate d'abiratérone restaient en vie comparativement à la proportion de patients traités par le placebo (voir la Figure 5).

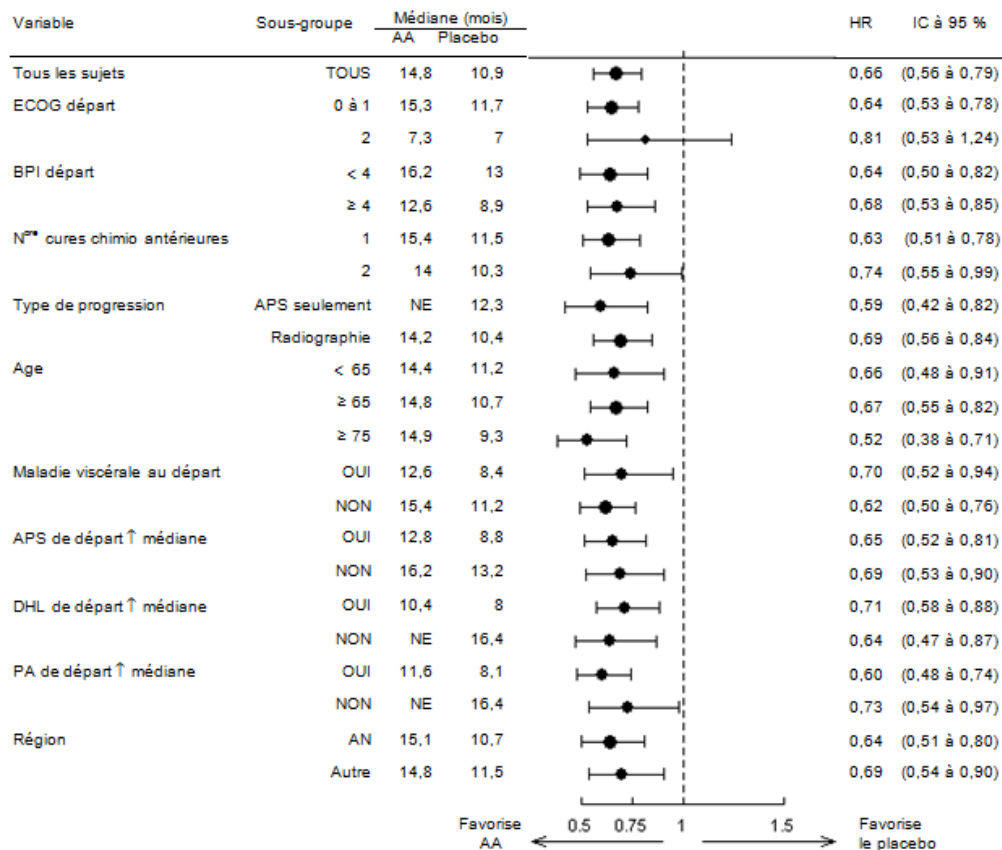
**Figure 5 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des patients traités soit par l'acétate d'abiratérone, soit par un placebo, en association avec de la prednisone, et recevant un agoniste de la gonadolibérine ou ayant subi une orchidectomie antérieure (analyse intermédiaire planifiée)**



AA = acétate d'abiratérone.

L'analyse de la survie par sous-groupe est présentée à la Figure 6.

Figure 6 : Survie globale par sous-groupe



AA = acétate d'abiratéron; PA = phosphatase alcaline; BPI = *Brief Pain Inventory* (Questionnaire concis sur la douleur); IC = intervalle de confiance; ECOG = indice fonctionnel de l'*Eastern Cooperative Oncology Group*; HR = *hazard ratio*; DHL = déshydrogénase lactique; AN = Amérique du Nord; NÉ = non évaluable.

Les analyses de sous-groupes ont montré un effet favorable constant sur la survie avec le traitement par l'acétate d'abiratéron en tenant compte de la présence ou non de douleur au départ, du fait d'avoir suivi antérieurement un ou deux cures de chimiothérapie, du type de progression, d'un taux initial d'APS supérieur ou non à la médiane et de la présence ou non d'une atteinte des viscères lors de l'inclusion.

En plus de l'amélioration de la survie globale observée, tous les critères d'évaluation secondaires de l'étude favorisaient l'acétate d'abiratéron et étaient statistiquement significatifs après ajustement en fonction de tests multiples. Les critères d'évaluation fondés sur le taux d'APS ne sont pas des critères de substitution validés du bienfait clinique pour cette population de patients. Néanmoins, les patients recevant l'acétate d'abiratéron ont obtenu un taux de réponse de l'ASP total significativement plus élevé (défini comme une réduction  $\geq 50\%$  par rapport au départ), comparativement aux patients recevant le placebo : soit 38 % par rapport à 10 %,  $p < 0,0001$ . Le délai médian avant progression du taux d'APS (intervalle de temps entre la répartition aléatoire et la progression du taux d'APS selon les critères PSAWG [*Prostate Specific Antigen Working Group*]) était de 10,2 mois pour les patients traités par l'acétate d'abiratéron et de 6,6 mois pour les patients traités par le placebo (HR = 0,580; IC à 95 % : 0,462 à 0,728,  $p < 0,0001$ ).

La SSPr correspondait au temps écoulé entre la répartition aléatoire et la progression tumorale soit dans les tissus mous selon les critères RECIST modifiés (par TDM ou IRM, jusqu'au dépassement de la valeur de départ d'au moins 20 % dans l'axe le plus long des lésions cibles ou jusqu'à l'apparition de nouvelles lésions), soit à la scintigraphie osseuse ( $\geq 2$  nouvelles lésions). Une confirmation par scintigraphie osseuse n'était pas obligatoire. La SSPr médiane était de 5,6 mois pour les patients traités par l'acétate d'abiratéron et de 3,6 mois pour les patients recevant le placebo ( $HR = 0,673$ ; IC à 95 % : 0,585 à 0,776,  $p < 0,0001$ ).

### Douleur

La proportion de patients chez qui une palliation de la douleur a été observée est significativement plus élevée d'un point de vue statistique dans le groupe sous acétate d'abiratéron que dans le groupe sous placebo (44 % p/r à 27 %,  $p = 0,0002$ ). Un patient répondant au traitement palliatif de la douleur a été défini comme un patient qui présentait une réduction du score de la pire douleur ressentie au cours des 24 dernières heures d'au moins 30 % par rapport au départ selon le Questionnaire concis sur la douleur (QCD) sans augmentation du score d'usage d'analgésiques lors de deux évaluations consécutives à quatre semaines d'intervalle. Seuls les patients dont le score de douleur au départ était  $\geq 4$  et ayant au moins un score de douleur après le début de l'étude ont fait l'objet d'analyses des soins palliatifs contre la douleur ( $n = 512$ ).

La progression de la douleur a été définie soit comme une augmentation  $\geq 30$  % du score de la pire douleur ressentie au cours des 24 dernières heures par rapport au départ selon la version abrégée du questionnaire BPI-SF sans diminution du score d'usage d'analgésiques lors de deux visites consécutives, soit comme une augmentation  $\geq 30$  % du score d'usage d'analgésiques lors de deux visites consécutives. Le délai avant progression de la douleur au 25<sup>e</sup> percentile était de 7,4 mois dans le groupe sous acétate d'abiratéron par rapport à 4,7 mois dans le groupe sous placebo.

### Événements osseux

Le délai avant la survenue du premier événement osseux au 25<sup>e</sup> percentile dans le groupe sous acétate d'abiratéron était le double de celui du groupe témoin à 9,9 mois par rapport à 4,9 mois. On définissait un événement osseux comme une fracture pathologique, une compression médullaire, une irradiation palliative osseuse ou une chirurgie osseuse.

## **Étude de phase III contrôlée par placebo chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique à haut risque nouvellement diagnostiqué (étude 3011 – LATITUDE)**

### **Méthodologie de l'étude et caractéristiques démographiques des patients**

L'étude portait sur des patients ayant reçu un diagnostic de cancer de la prostate métastatique dans les 3 mois précédant la randomisation et qui présentaient des facteurs pronostiques de haut risque. Les patients pouvaient avoir déjà reçu un TAA pendant 3 mois au plus. Un pronostic défavorable (haut risque) était défini par la présence d'au moins deux des trois facteurs de risque suivants : (1) score de Gleason  $\geq 8$ ; (2) présence d'au moins trois lésions à la scintigraphie osseuse; (3) présence de métastases viscérales mesurables (à l'exclusion d'une atteinte des ganglions lymphatiques).

Dans le groupe de traitement actif, l'acétate d'abiratérone a été administré à une dose de 1 g par jour, en association avec une faible dose de prednisone ou une dose de prednisolone de 5 mg une fois par jour, en complément d'un TAA (agoniste de la gonadolibérine ou orchidectomie), qui correspondait au traitement de référence. Les patients du groupe témoin ont reçu un TAA et des placebos à la place de l'acétate d'abiratérone et de la prednisone. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils présentaient une hypertension non maîtrisée, une cardiopathie importante ou une insuffisance cardiaque de classe II ou plus à l'échelle NYHA.

Les deux critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la SG et la SSPr. La SSPr était définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la survenue d'une progression objectivée à la radiographie ou d'un décès, quelle que soit la cause. La progression objectivée à la radiographie comprenait la progression des lésions à la scintigraphie osseuse (selon les critères modifiés du PCWG2) ou la progression des lésions des tissus mous à la TDM ou à l'IRM (selon les critères RECIST 1.1). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le temps écoulé avant la survenue d'un événement osseux, l'instauration d'un traitement subséquent pour le cancer de la prostate, l'instauration d'une chimiothérapie, l'évolution des douleurs et la progression du taux d'APS.

Les patients ont continué de prendre le traitement jusqu'à la progression de la maladie, le retrait du consentement, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le décès.

Le Tableau 12 ci-dessous présente les principales données démographiques et caractéristiques initiales des patients.

**Tableau 12 : Principales données démographiques et pathologiques initiales (étude de phase III chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique à haut risque nouvellement diagnostiqué : population en intention de traiter)**

	Acétate d'abiratérone + prednisone + TAA (n = 597)	Placebo + TAA (n = 602)	Total (n = 1199)
Âge (années)			
n	597	602	1199
Moyenne (É-T)	67,3 (8,48)	66,8 (8,72)	67,1 (8,60)
Médiane	68,0	67,0	67,0
Fourchette	(38 à 89)	(33 à 92)	(33 à 92)
Sex			
n	597	602	1199
Masculin	597 (100,0%)	602 (100,0%)	1199 (100,0%)
Race			
n	597	602	1199
Blanche	409 (68,5%)	423 (70,3%)	832 (69,4%)
Noire ou Afro-Américaine	15 (2,5%)	10 (1,7%)	25 (2,1%)
Asiatique	125 (20,9%)	121 (20,1%)	246 (20,5%)
Autres	43 (7,2%)	37 (6,1%)	80 (6,7%)
Temps écoulé entre le diagnostic initial et la prise de la première dose (jours)			

n	597	602	1199
Moyenne (É-T)	1,8 (0,73)	1,9 (0,75)	1,9 (0,74)
Médiane	1,8	2,0	1,8
Fourchette	(0 à 3)	(0 à 4)	(0 à 4)
Etendue actuelle de la maladie			
n	596	600	1196
Os	580 (97,3%)	585 (97,5%)	1165 (97,4%)
Foie	32 (5,4%)	30 (5,0%)	62 (5,2%)
Poumons	73 (12,2%)	72 (12,0%)	145 (12,1%)
Ganglions	283 (47,5%)	287 (47,8%)	570 (47,7%)
Masse au niveau de la prostate	151 (25,3%)	154 (25,7%)	305 (25,5%)
Viscères	18 (3,0%)	13 (2,2%)	31 (2,6%)
Tissus mous	9 (1,5%)	15 (2,5%)	24 (2,0%)
Autres	2 (0,3%)	0	2 (0,2%)
Sujets à haut risque au moment de la sélection (IWRS)			
SG ≥ 8 + ≥ 3 lésions osseuses	573 (9,0%)	569 (94,7%)	1142 (9,3%)
SG ≥ 8 + lésions viscérales mesurables	82 (13,7%)	87 (14,5%)	169 (14,1%)
≥ 3 lésions osseuses + viscérales mesurables	84 (14,1%)	85 (14,1%)	169 (14,1%)
SG ≥ 8 + ≥ 3 lésions osseuses + viscérales mesurables	71 (11,9%)	70 (11,6%)	141 (11,8%)
Score de douleur au départ (BPI-SF Item 3)			
n	570	579	1149
Moyenne (É-T)	2,2 (2,45)	2,2 (2,40)	2,2 (2,42)
Indice fonctionnel ECOG au départ			
n	597	602	1199
0	326 (54,6%)	331 (55,0%)	657 (54,8%)
1	245 (41,0%)	255 (42,4%)	500 (41,7%)
2	26 (4,4%)	16 (2,7%)	42 (3,5%)
Taux d'APS au départ (ng/ml)			
n	595	600	1195
Moyenne (É-T)	263,24 (791,440)	201,67 (647,807)	232,33 (723,252)
Médiane	25,43	23,05	23,85
Fourchette	(0,0 à 8775,9)	(0,1 à 8889,6)	(0,0 à 8889,6)
Taux d'hémoglobine au départ (g/l)			
n	597	602	1199
Moyenne (É-T)	130,52 (16,959)	131,57 (17,430)	131,05 (17,198)
Médiane	132,00	133,00	132,00
Fourchette	(90,0 à 175,0)	(89,0 à 174,0)	(89,0 à 175,0)
Taux de lactate déshydrogénase au départ (U/l)			
n	591	595	1186
Moyenne (É-T)	199,3 (133,11)	193,6 (104,22)	196,4 (119,47)
Médiane	177,0	176,0	177,0
Fourchette	(73 à 2634)	(67 à 1444)	(67 à 2634)

## Résultats d'étude

Un nombre médian de 28 cycles de traitement (112 semaines) a été administré dans le groupe sous l'acétate d'abiratéronne comparativement à 15 cycles (62 semaines) dans le groupe placebo. La durée totale médiane du traitement était de 26 mois dans le groupe acétate d'abiratéronne et de 14 mois dans le groupe placebo.

Au moment de l'analyse planifiée de la SSPr, 593 événements étaient survenus; 239 (40,0 %) patients traités par l'acétate d'abiratéronne et 354 (58,8 %) patients recevant le placebo avaient présenté des signes radiographiques de progression ou étaient décédés. Une différence statistiquement significative dans la SSPr a été observée entre les groupes de traitement (voir le Tableau 13 et la Figure 7). L'analyse de la SSPr par sous-groupe est présentée à la Figure 8.

**Tableau 13 : Survie sans progression radiographique – analyse stratifiée; population en intention de traiter (étude 3011)**

	Acétate d'abiratéronne+ prednisone N=597	Placebo N=602
Événement	239 (40,0%)	354 (58,8%)
SSPr médiane (IC à 95 %)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69 à 18,27)
<i>Hazard ratio</i> (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,466 (0,394 à 0,550)	
Valeur <i>p</i> <sup>a</sup>	<0,0001	

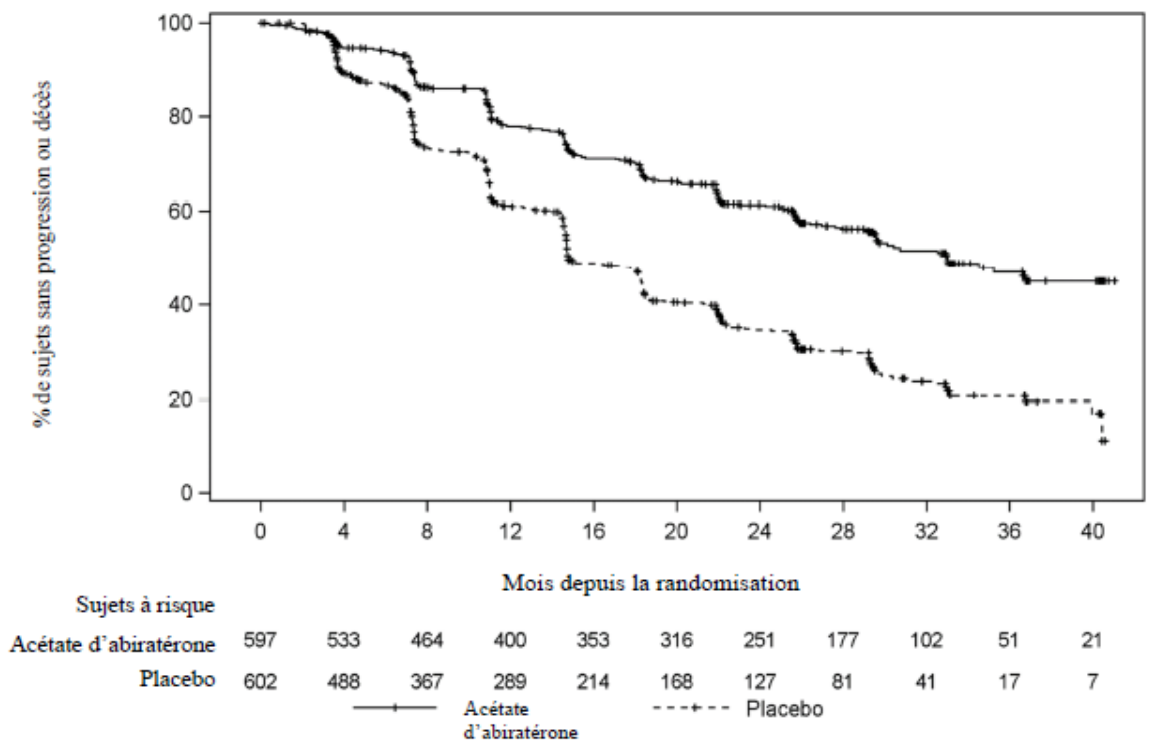
+ = observation censurée, NE = non estimé. La progression radiographique et le décès définissaient l'événement de SSPr.

<sup>a</sup> La valeur de *p* provient d'un test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction du score de l'indice fonctionnel ECOG (0/1 ou 2) et de l'atteinte viscérale (absence ou présence de lésions).

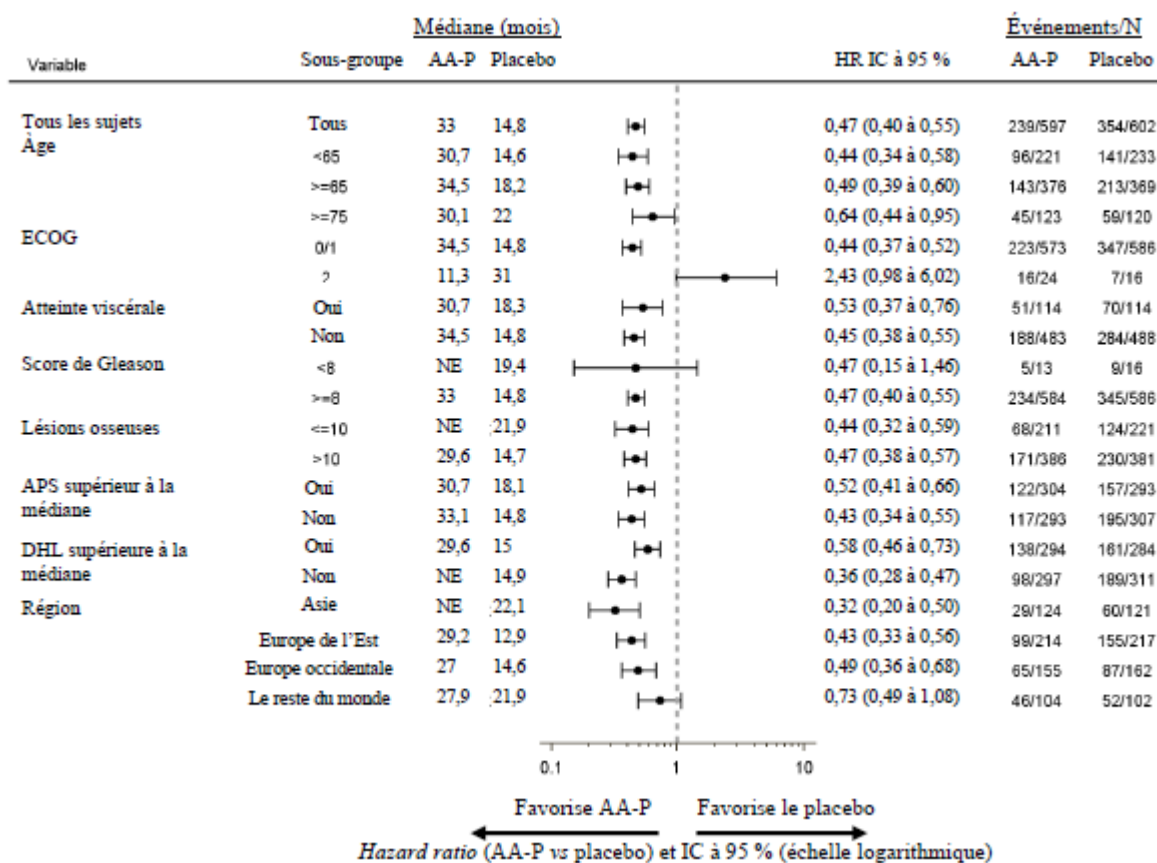
<sup>b</sup> Le *hazard ratio* provient d'un modèle stratifié de risques proportionnels. Un *hazard ratio* < 1 est en faveur de l'acétate d'abiratéronne.



**Figure 7 : Courbes de Kaplan-Meier de la SSPr; population en intention de traiter (étude PCR3011**



**Figure 8 : SSPr par sous-groupe; population en intention de traiter (étude PCR3011)**



AA-P = acétate d'abiratéronne + prednisone

Lors de la première analyse intérimaire planifiée (AI-1) de la survie globale, 406 décès étaient survenus. On a observé une amélioration statistiquement significative de la survie globale chez les patients traités par l'acétate d'abiratéronne plus un TAA (Tableau 14). L'étude a été menée en mode ouvert en s'appuyant sur les résultats de l'analyse intérimaire sur la SG et on a proposé le traitement par l'acétate d'abiratéronne aux patients recevant le placebo. L'évaluation de la survie s'est poursuivie après cette analyse intérimaire.

À la fin du recueil des données cliniques pour l'analyse finale, 618 décès avaient été rapportés : 275 (46 %) dans le groupe l'acétate d'abiratéronne plus TAA et 343 (57 %) dans le groupe placebo. La durée médiane de suivi pour tous les patients était de 51,8 mois. On note une amélioration significative de la SG dans le groupe traité par l'acétate d'abiratéronne par comparaison au groupe placebo, ce qui montre un effet thérapeutique solide et constant en faveur du traitement par l'acétate d'abiratéronne (Tableau 14, Figure 9). La Figure 10 montre les résultats de l'analyse de la SG par sous-groupe. 9). La Figure 10 montre les résultats de l'analyse de la SG par sous-groupe.

**TABEAU 14 : SURVIE GLOBALE, ANALYSE STRATIFIÉE; POPULATION EN INTENTION DE TRAITER (ÉTUDE PCR3011)**

	ZYTIGA® + prednisone n = 597	Placebo n = 602
<b>Analyse intérimaire</b>		

Événement	169 (28,3 %)	237 (39,4 %)
Survie médiane (mois) (IC à 95 %)	NE (NE, NE)	34,73 (33,05 à NE)
<i>Hazard ratio</i> (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,621 (0,509 à 0,756)	
Valeur <i>p</i> <sup>a</sup>	< 0,0001	
<b>Analyse finale</b>		
Événement	275 (46,1 %)	343 (57,0 %)
Survie médiane (mois) (IC à 95 %)	53,32 (48,23 à NE)	36,53 (33,54 à 39,95)
<i>Hazard ratio</i> (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,661 (0,564 à 0,775)	
Valeur <i>p</i> <sup>a</sup>	< 0,0001	

+ = observation censurée, NE = non estimé

<sup>a</sup> La valeur de *p* provient d'un test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction du score de l'indice fonctionnel ECOG (0/1 ou 2) et de l'atteinte viscérale (absence ou présence de lésions).

<sup>b</sup> Le *hazard ratio* provient d'un modèle stratifié de risques proportionnels. Un *hazard ratio* < 1 est en faveur de ZYTIGA®.

**Figure 9 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale; population en intention de traiter (étude PCR3011)**

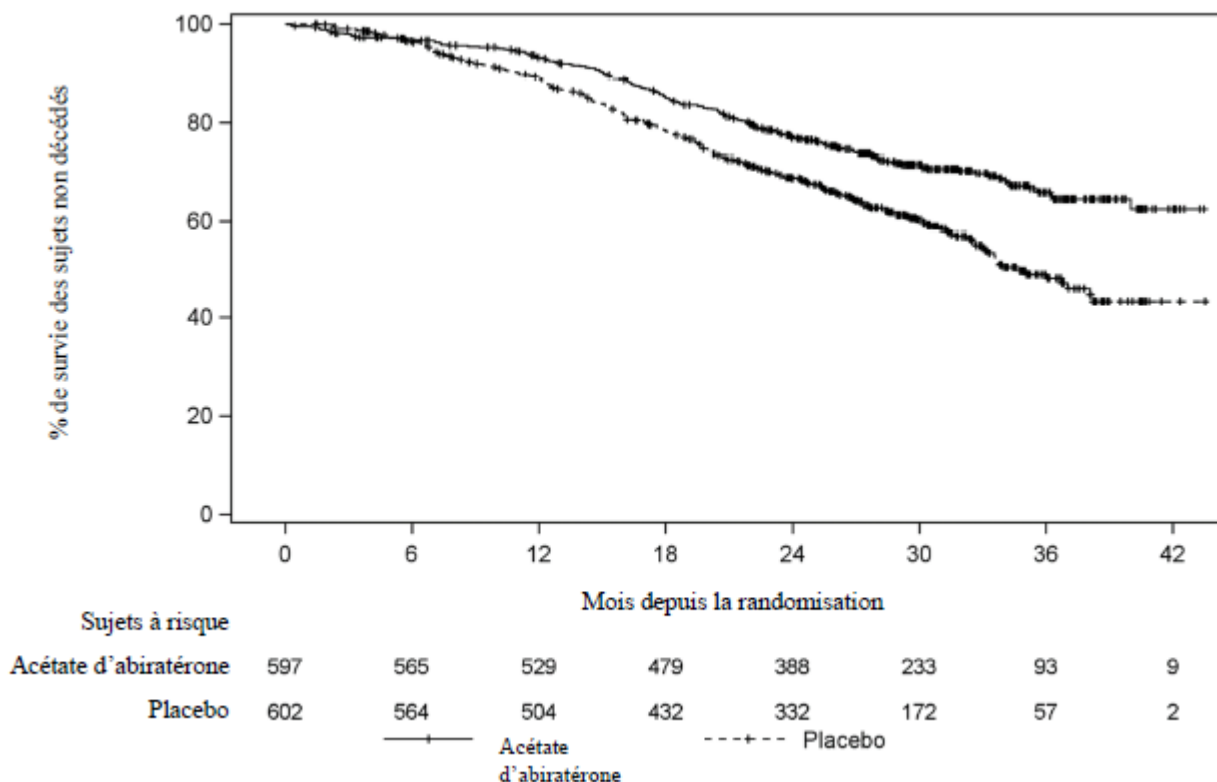
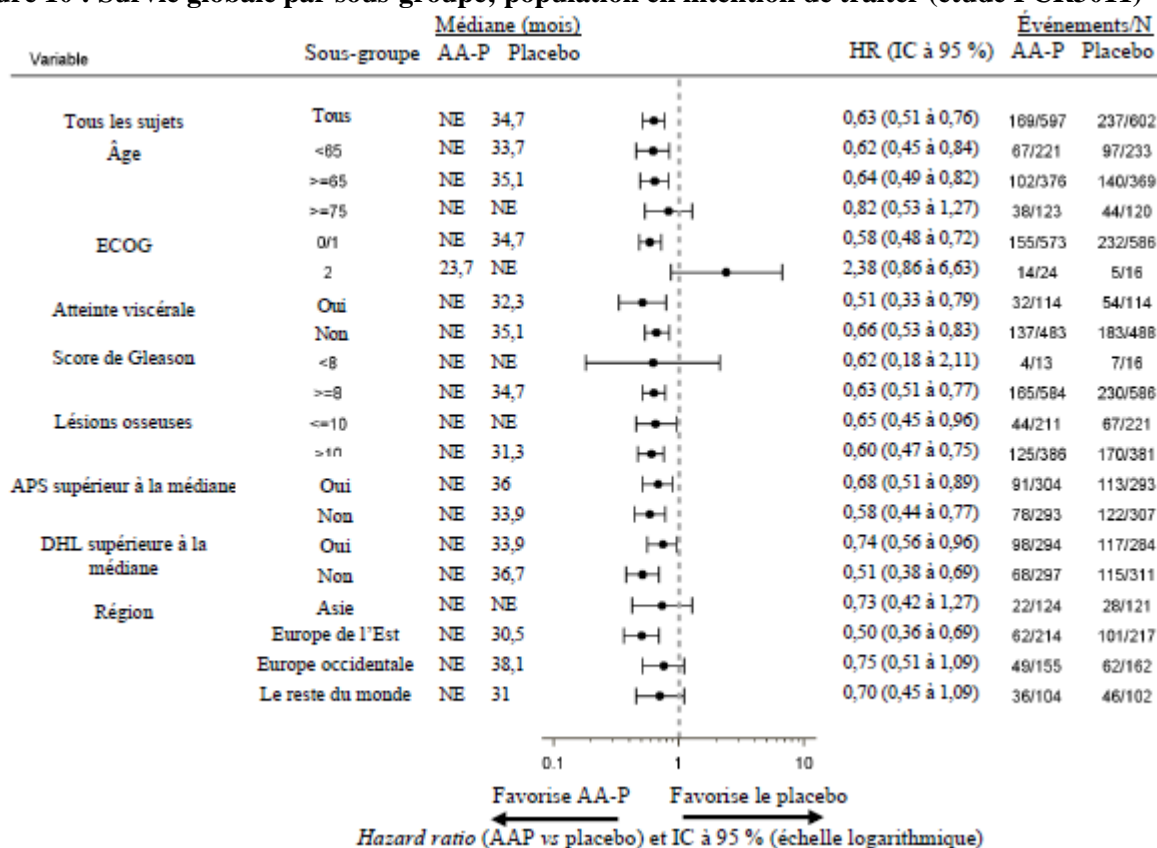


Figure 10 : Survie globale par sous-groupe; population en intention de traiter (étude PCR3011)



AA-P = acétate d'abiratéronne + prednisone

Les critères secondaires au moment de l'analyse finale étaient les suivants :

#### Délai avant la survenue d'un événement osseux :

Le délai avant la survenue d'un événement osseux était défini comme le délai avant la survenue d'un des événements suivants : fracture clinique ou pathologique, compression de la moelle épinière, irradiation palliative osseuse ou intervention chirurgicale des os. Des événements osseux ont été rapportés chez 22 % des patients sous l'acétate d'abiratéronne et chez 25 % des patients sous placebo. On a noté une réduction de 24 % du risque de survenue d'événements osseux (HR = 0,759; IC à 95 % : [0,601 à 0,960];  $p < 0,0208$ ). Le délai médian avant la survenue d'un événement osseux n'a pas été atteint chez les patients recevant l'acétate d'abiratéronne, ni dans le groupe placebo.

**Délai avant la progression de l'APS selon les critères du PCWG2 :** Le délai avant la progression du taux d'APS était défini comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de progression du taux d'APS, conformément aux critères du Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2). Le délai médian avant la progression du taux d'APS selon les critères du PCWG2 était de 33,3 mois chez les patients recevant ZYTIGA® et de 7,4 mois chez les patients recevant le placebo (HR = 0,310; IC à 95 % : [0,266 à 0,363];  $p < 0,0001$ ).

**Délai avant l'instauration d'un traitement subséquent pour le cancer de la prostate:** 41 % des

patients traités par l'acétate d'abiratéronne et 59 % des patients du groupe placebo ont reçu des traitements subséquents pouvant prolonger la SG chez cette population de patients. Le délai médian avant l'instauration de la thérapie subséquente était de 54,9 mois dans le groupe l'acétate d'abiratéronne plus TAA et de 21,2 % dans le groupe placebo. (HR = 0,448 ; IC à 95 % : [0,380 à 0,528] ;  $p < 0,0001$ ). Les traitements subséquents comprenaient : docétaxel (24 % et 35 % des patients respectivement sous l'acétate d'abiratéronne et sous placebo), enzalutamide (9 % et 16 %), cabazitaxel (4 % et 8 %), dichlorure de radium-223 (4 % et 7 %) et acétate d'abiratéronne (3 % et 14 %).

#### **Délai avant l'instauration d'une chimiothérapie :**

Le délai avant l'instauration d'une chimiothérapie était défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la date d'instauration de la chimiothérapie contre le cancer de la prostate. Le délai médian avant l'instauration d'une chimiothérapie n'a pas été atteint chez les patients recevant l'acétate d'abiratéronne et était de 57,6 mois chez les patients recevant le placebo (HR = 0,508; IC à 95 % : [0,412 à 0,627];  $p < 0,0001$ ).

**Délai avant la progression de la douleur :** Le délai avant la progression de la douleur était défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la date où, pour la première fois, on observait une augmentation de 30 % ou plus, par rapport à la valeur de départ, du score reflétant la douleur ressentie la plus intense (question 3) mesurée à l'aide du questionnaire concis sur la douleur (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF]). Cette augmentation devait être observée lors de deux évaluations consécutives à au moins quatre semaines d'intervalle. Une progression de la douleur a été rapportée chez 41 % des patients sous l'acétate d'abiratéronne et chez 49 % des patients sous placebo. Le délai médian avant la progression de la douleur était de 47,4 mois chez les patients traités par l'acétate d'abiratéronne et de 16,6 mois chez les patients du groupe placebo (HR = 0,721; IC à 95 % : [0,607 à 0,857],  $p < 0,0002$ ).

### **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

#### **Pharmacocinétique non clinique**

Plusieurs isoenzymes (CYP, UGT et SULT) sont responsables de la biotransformation de l'abiratéronne en 15 métabolites détectables représentant environ 92 % de la radioactivité en circulation. Le CYP3A4 et le SULT2A1 sont les principales isoenzymes participant à la formation de métabolites avec une contribution mineure de l'UGT1A4, du SULT1E1 et de l'UGT1A3.

Les études *in vitro* menées avec des microsomes hépatiques humains ont montré que l'abiratéronne n'était pas un inhibiteur du CYP2A6 ou du CYP2E1 humains. Dans ces mêmes études, l'abiratéronne était un inhibiteur modéré du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4/5. Toutefois, les concentrations d'abiratéronne chez les patients étaient plus faibles que la concentration nécessaire pour entraîner une inhibition cliniquement significative de ces enzymes. Des études *in vitro* ont également montré que l'abiratéronne était un puissant inhibiteur du CYP1A2, du CYP2D6 et du CYP2C8 (voir **Interactions médicament-médicament**).

La pharmacocinétique de l'abiratéronne en présence d'inducteurs ou d'inhibiteurs puissants des enzymes mentionnées ci-dessus n'a pas été évaluée *in vitro* ni *in vivo*, à l'exception du CYP3A4 (voir **Interactions médicament-médicament**, *Inducteurs du CYP3A4* et *Inhibiteurs du CYP3A4*).

### **TOXICOLOGIE**

Dans le cadre d'études de 13 et de 26 semaines à doses répétées chez le rat, et d'études de 13 et de 39 semaines à doses répétées chez le singe, une baisse des taux circulants de testostérone s'est produite dans le cas d'exposition à l'abiratérone équivalant à environ la moitié de l'exposition clinique humaine d'après l'ASC. Il en est résulté des changements morphologiques et/ou histopathologiques observés au niveau des organes reproducteurs. Ces changements comprenaient l'aspermie ou hypospermie et l'atrophie ou baisse du poids des organes du tractus génital masculin et des testicules. De plus, on a observé une hypertrophie des glandes surrénales, une hyperplasie des cellules interstitielles du testicule, une hyperplasie de l'hypophyse et une hyperplasie des glandes mammaires. Les changements au niveau des organes reproducteurs et des organes sensibles aux androgènes correspondent à la pharmacologie de l'abiratérone. Tous les changements liés au traitement se sont partiellement ou complètement normalisés après une période de rétablissement de quatre semaines.

À la suite d'un traitement chronique à partir de la 13<sup>e</sup> semaine, on a observé une hypertrophie hépatocellulaire uniquement chez le rat, à un taux d'exposition à l'abiratérone équivalant à 0,72 fois l'exposition clinique humaine d'après l'ASC. L'hyperplasie des canaux biliaires et des cellules ovales, associée à une hausse du taux sérique de phosphatase alcaline et/ou des concentrations totales de bilirubine, a été observée dans le foie de rats (à un taux d'exposition à l'abiratérone équivalant à 3,2 fois l'exposition clinique humaine d'après l'ASC) et dans le foie de singes (à un taux d'exposition à l'abiratérone équivalant à 1,2 fois l'exposition clinique humaine d'après l'ASC). Après une période de rétablissement de quatre semaines, les paramètres sériques se sont normalisés alors que l'hyperplasie des canaux biliaires et des cellules ovales a persisté.

Une augmentation dose-dépendante des cataractes a été observée après 26 semaines de traitement chez le rat à un taux d'exposition à l'abiratérone équivalant à 1,1 fois l'exposition clinique humaine d'après l'ASC. Ces changements étaient irréversibles après une période de rétablissement de quatre semaines. Chez le singe, on n'a pas observé de cataractes après 13 semaines ou 39 semaines de traitement à un taux d'exposition deux fois plus élevé que celui des essais cliniques d'après l'ASC.

### **Toxicologie de la reproduction**

Au cours d'études portant sur la fertilité menées chez des rats, une réduction du poids des organes reproducteurs, du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité ainsi qu'une altération de leur morphologie et qu'une baisse de la fertilité ont été observées chez les mâles traités pendant 4 semaines à  $\geq 30$  mg/kg/jour. L'accouplement de femelles non traitées avec des mâles ayant reçu 30 mg/kg/jour d'acétate d'abiratérone a entraîné la réduction du nombre de corps jaunes et d'embryons vivants ainsi qu'une augmentation de la fréquence de perte avant implantation. Les effets sur les rats mâles étaient réversibles 16 semaines après la dernière administration d'acétate d'abiratérone. Chez les rates ayant reçu  $\geq 30$  mg/kg/jour pendant 2 semaines jusqu'au septième jour de gestation, la fréquence de cycles œstraux irréguliers ou prolongés et de pertes avant implantation a augmenté (300 mg/kg/jour). Aucune différence n'a été notée dans les paramètres de l'accouplement, de la fertilité et des portées chez les rates ayant reçu de l'acétate d'abiratérone. Les effets sur les rates étaient réversibles 4 semaines après la dernière administration d'acétate d'abiratérone. La dose de 30 mg/kg/jour correspond chez les rats à environ 0,3 fois la dose recommandée de 1 000 mg/jour en fonction de la surface corporelle.

Dans le cadre d'une étude sur la toxicité pour le développement chez le rat, l'acétate d'abiratéronne n'a pas été associé à un risque tératogène; l'acétate d'abiratéronne a causé une toxicité pour le développement quand il était administré à des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour tout au long de l'organogénèse (du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation). Parmi les effets observés, on note la létalité embryofœtale (augmentation du nombre des pertes post-implantation et de résorptions ainsi que diminution du nombre de fœtus vivants), le retard de développement du fœtus (effets sur le squelette) et des effets sur le système génito-urinaire (dilatation bilatérale des uretères) à des doses  $\geq 10$  mg/kg/jour, la diminution de la distance anogénitale à  $\geq 30$  mg/kg/jour et la diminution du poids du fœtus à 100 mg/kg/jour. Des doses  $\geq 10$  mg/kg/jour ont causé une toxicité chez la mère. Les doses évaluées chez les rats (10, 30 ou 100 mg/kg) ont causé respectivement des expositions générales (ASC) d'environ 0,03, 0,1 et 0,3 fois l'ASC chez les patients.

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS est contre-indiqué en cas de grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

#### **Cancérogénicité et génotoxicité**

L'acétate d'abiratéronne s'est avéré non cancérogène lors d'une étude de 6 mois menée chez des souris transgéniques (Tg.rasH2). Une étude de cancérogénicité de 24 mois menée chez des rats a mis en évidence une fréquence accrue de tumeurs à cellules interstitielles du testicule liée à la prise d'acétate d'abiratéronne. On juge que ce résultat est lié à l'action pharmacologique de l'abiratéronne. La portée clinique de ce résultat n'est pas connue. L'acétate d'abiratéronne n'a pas eu d'effet cancérogène chez les rates.

L'acétate d'abiratéronne et l'abiratéronne étaient dépourvus de potentiel génotoxique dans une série normalisée de tests de génotoxicité, dont un test *in vitro* de mutation inverse bactérienne (test d'Ames), un test *in vitro* d'aberration chromosomique dans des cellules de mammifère (utilisant des lymphocytes humains) et un test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

## RÉFÉRENCES

1. Attard G, Reid AHM, de Bono JS. Abiraterone acetate is well tolerated without concomitant use of corticosteroids. *J Clin Oncol* 2010;29:5170-5171.
2. Attard G, Reid AHM, Yap TA et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26 : 4563-4571.
3. Attard G, Reid AHM, A'Hern R et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3742-3748.
4. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated, castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1496-1501.
5. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(21):1995-2005.
6. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 3 juin 2017 [publication en ligne avant l'impression].
7. Luthy A, Begin DJ et Labrie F. Androgenic activity of synthetic progestins and spironolactone in androgen-sensitive mouse mammary carcinoma (Shionogi) cells in culture. *J Steroid Biochem* 1988;31(5):845-52.
8. Ryan CJ, Smith MR, Fong L et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1481-1488.
9. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JR, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
10. Monographie de ZYTIGA® (comprimés d'acétate d'abiraterone) à 250 mg et à 500 mg. Janssen Inc. Date de révision : 4 janvier 2021. Numéro de contrôle : 244273.



## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS

comprimés d'acétate d'abiratéronne, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS, en association avec la prednisone, est utilisé pour traiter un cancer de la prostate qui s'est étendu à d'autres parties du corps chez :

- les patients adultes asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après un échec du traitement anti-androgénique (TAA).  
ou
- les patients adultes ayant déjà reçu un traitement anticancéreux à base de docétaxel après un échec du TAA.  
ou
- les patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué et pouvant avoir déjà reçu un TAA pendant 3 mois au plus.

Un patient asymptomatique est un patient qui pourrait n'avoir aucun changement notable de son état de santé. Un patient légèrement symptomatique peut présenter des symptômes ou des modifications de son état de santé comme des douleurs aux os ou de la fatigue.

#### Les effets de ce médicament :

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS agit afin d'empêcher votre corps de fabriquer des androgènes, ce qui peut ralentir la croissance du cancer de la prostate. APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS pourrait aider à retarder la baisse de votre niveau d'activités quotidiennes et à repousser le besoin de prendre des médicaments qui soulagent la

douleur causée par le cancer.

Lorsque le cancer de la prostate se propage à d'autres parties du corps, on parle alors de cancer de la prostate métastatique ou de cancer avancé.

Les androgènes sont un groupe d'hormones dont fait partie la testostérone. La testostérone est le principal type d'androgène. Les androgènes stimulent la croissance des cellules cancéreuses. C'est pour cette raison qu'il est important de garder ces hormones à des taux correspondant à la castration (à des taux extrêmement bas), afin d'interrompre la croissance du cancer.

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS aide à bloquer la production, même en petite quantité, d'androgènes aux trois endroits où ceux-ci sont produits, soit les testicules, les glandes surrénales et la tumeur même du cancer de la prostate.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'acétate d'abiratéronne ou à tout autre ingrédient d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS.
- APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS ne doit pas être pris par des femmes qui sont enceintes ou qui pourraient l'être.
- APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS ne doit pas être pris par des femmes qui allaitent.

#### L'ingrédient médicamenteux est :

l'acétate d'abiratéronne (d'acétate d'abiratéronne, sous forme inchangée)

#### Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés pelliculés APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS à 500 mg : cellulose microcristalline, crospovidone, laurylsulfate de sodium, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium. Pellicule d'enrobage des comprimés : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol et talc.

#### Les formes posologiques sont :

Comprimés pelliculés à 500 mg

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mises en garde et précautions importantes

- APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS peut entraîner une tension artérielle élevée, un taux faible de potassium sanguin et causer une enflure (rétention d'eau).
- Il faut être prudent quand on utilise APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de crise cardiaque ou d'autres troubles cardiaques.
- Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave ne doivent pas prendre APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS.
- Des cas d'insuffisance hépatique, dont certains ont été mortels, ont été rapportés (voir les détails ci-dessous).

Puisque la nourriture peut faire augmenter la concentration d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS dans le sang, ce qui pourrait être nocif, **on doit prendre APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS à jeun**. Ne pas consommer d'aliments solides ou liquides deux heures avant de prendre APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS et au moins une heure après avoir pris APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS.

AVANT de commencer un traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS, il faut parler à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez ou avez eu une tension artérielle élevée, un faible taux de potassium dans le sang ou des battements de cœur irréguliers;
- vous êtes atteint de diabète;
- vous avez ou avez eu une insuffisance cardiaque, une crise cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques;
- vous avez des problèmes au foie;
- vous avez ou avez eu des problèmes au niveau des glandes surrénales.

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS peut affecter le foie. Dans de rares cas, le fonctionnement du foie peut être compromis (insuffisance hépatique aiguë), ce qui entraîne parfois la mort. Consultez votre médecin si votre peau ou vos yeux deviennent jaunes, si votre urine devient foncée ou si vous présentez des nausées ou des vomissements importants, car ceux-ci pourraient être des signes ou symptômes de problèmes au foie. Durant votre traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS, le médecin surveillera votre sang pour déceler tout effet d'APO-

ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS sur votre foie.

Si vous êtes atteint de diabète, APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS peut avoir une incidence sur votre glycémie. Celle-ci peut chuter si vous prenez APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS avec de la prednisone ou de la prednisolone et certains médicaments contre le diabète, comme la pioglitazone ou le repaglinide. Votre médecin surveillera votre glycémie si vous prenez ces médicaments avec APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS et de la prednisone ou de la prednisolone.

APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS pourrait nuire au développement du bébé à naître. Au cours du traitement par APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS et pendant une semaine après la dernière dose d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS, les hommes qui ont des relations sexuelles avec une femme enceinte, ou pouvant devenir enceinte, doivent utiliser un condom et une autre méthode de contraception efficace.

Les femmes enceintes ou qui pourraient l'être ne doivent pas manipuler des APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS sans porter des gants de protection.

On ne doit pas utiliser APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS chez les patients de moins de 18 ans.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez toujours votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment d'autres médicaments, y compris les médicaments sans ordonnance dont les plantes médicinales.

Informez votre médecin si vous prenez de la phénytoïne, de la carbamazépine, de la rifampicine, de la rifabutine, du phénobarbital ou du millepertuis commun, car ces médicaments pourraient diminuer l'effet d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS, faisant en sorte que ce dernier n'agisse pas aussi bien qu'il le devrait.

Informez votre médecin si vous prenez des médicaments contre le diabète, comme la pioglitazone ou le repaglinide. Votre glycémie pourrait chuter si vous prenez ces médicaments avec APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS et de la prednisone ou de la prednisolone.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS en suivant exactement les directives de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### Dose habituelle :

La dose habituelle est de deux comprimés à 500 mg à prendre oralement une fois par jour.

### **APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS doit être pris à jeun.**

- Ne consommez pas d'aliments solides ou liquides deux heures avant de prendre APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS et au moins une heure après avoir pris APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS. Lorsqu'on prend APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS avec de la nourriture, la quantité de médicament absorbée par le corps est plus élevée que nécessaire, ce qui pourrait être nocif.
- Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau.
- Ne les brisez pas.
- APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS se prend avec un médicament appelé prednisone. La prednisone aide à la prise en charge des effets secondaires potentiels, notamment, une accumulation de liquide dans vos jambes ou vos pieds, une faiblesse musculaire, des secousses musculaires ou des battements cardiaques très forts (palpitations), qui peuvent signaler un faible taux de potassium dans le sang (voir la section sur les effets secondaires, ci-dessous). Prenez la prednisone en suivant exactement les directives de votre médecin.

### Surdose

Si vous croyez avoir pris trop d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS ou la prednisone, prenez votre dose habituelle le lendemain.

Si vous oubliez de prendre APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS ou la prednisone durant plus d'un jour, parlez-en à votre médecin sans tarder.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS peut avoir des effets secondaires, mais pas chez tous les patients. Les effets secondaires suivants peuvent se produire lorsque vous prenez ce médicament :

Très fréquemment (chez plus de 1 personne sur 10) :

- Enflure ou douleur aux articulations, courbatures
- Bouffées de chaleur
- Toux
- Diarrhée
- Fatigue
- Constipation
- Vomissements
- Insomnie
- Anémie
- Tension artérielle élevée

Fréquemment (chez moins de 1 personne sur 10) :

- Taux élevés de corps gras dans le sang
- Augmentation des résultats au test de fonction du foie
- Insuffisance cardiaque
- Battements du cœur rapides ou irréguliers associés à une sensation d'évanouissement imminent ou à une sensation de tête légère
- Infection des voies respiratoires supérieures et inférieures
- Estomac dérangé/indigestion
- Symptômes ressemblant à ceux de la grippe
- Prise de poids
- Besoin plus fréquent d'uriner
- Fracture des os
- Présence de sang dans l'urine
- Lésions et éruptions cutanées
- Chutes
- Ecchymose (bleu)
- Mal de tête
- Dépression

Peu fréquemment (chez moins de 1 personne sur 100) :

- problèmes au niveau des glandes surrénales.

Signalés après la mise sur le marché du médicament, fréquence inconnue

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

- Irritation pulmonaire. L'essoufflement, la toux et la fatigue en sont des symptômes.

Signalés après la mise sur le marché du médicament, fréquence très rare

- Réaction allergique anaphylactique

Si un de ces effets secondaires devient grave, ou si vous présentez un effet secondaire quelconque qui n'est pas mentionné dans ce dépliant, veuillez en avvertir votre médecin ou votre pharmacien.

Votre tension artérielle, votre glycémie, votre taux de potassium sérique et la survenue de tout signe ou symptôme de rétention d'eau feront l'objet d'une surveillance clinique par votre médecin.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>			
Faiblesse ou spasmes musculaires, battements cardiaques très forts (palpitations). Ces symptômes peuvent indiquer un faible taux de potassium dans le sang.			✓
Enflure des mains, des jambes, des chevilles ou des pieds			✓
Sensation de brûlure en urinant ou urine trouble (infection urinaire)		✓	
<b>Fréquent</b>			

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
Douleur à la poitrine		✓	
Battements de cœur irréguliers (trouble du rythme cardiaque) pouvant être associés à : sensation d'évanouissement imminent, sensation de tête légère, douleur à la poitrine, cœur qui bat très vite, cœur qui bat lentement, essoufflement, sueurs ou palpitations dans votre poitrine.		✓	
Fréquence cardiaque rapide		✓	
<b>Inconnus</b>			
Essoufflement		✓	
Dégradation du tissu musculaire, faiblesse musculaire et/ou douleur musculaire		✓	
Jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée ou nausées ou vomissements importants (mauvais		✓	

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
fonctionnement du foie/ insuffisance hépatique aiguë)			
Réactions allergiques, avec des symptômes qui comprennent, sans s'y limiter : difficulté à avaler ou à respirer, enflure du visage ou des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou éruption cutanée avec démangeaisons (urticaire)			✓
<b>Très rares</b>			
Soif, mictions (fait d'uriner) fréquentes, faim, nausées et étourdissements, battements cardiaques rapides, fourmillements, tremblements, nervosité, transpiration, énergie basse (hypoglycémie)		✓	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Les comprimés APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS doivent être conservés entre 15 °C et 30 °C. Gardez-les hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne prenez pas APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence à la dernière journée du mois.

Il ne faut pas jeter les médicaments dans les eaux d'évacuation ou dans les déchets ménagers. Jetez tout produit inutilisé ou déchet conformément aux exigences locales. En cas de doute, demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**Pour en savoir davantage au sujet d'APO-ABIRATERONE ACETATE FILM COATED TABLETS :**

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.sear>)

[ch.recherche](#)); Vous pouvez obtenir qui les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant

<http://www.apotex.ca/produits>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 12 mars 2021