

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-ABIRATERONE

Comprimés d'acétate d'abiratéronne, USP

Comprimés non enrobés à 250 mg

Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes

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

Date de révision :
28 mai 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 251911

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE.....	19
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	23
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	40
TOXICOLOGIE.....	41
RÉFÉRENCES.....	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	44

Pr APO-ABIRATERONE
 Acétate d'abiratérone en comprimés
 Comprimés non enrobés à 250 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 posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimés à 250 mg, non enrobés.	Crospovidone, laurylsulfate de sodium, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-ABIRATERONE (acétate d'abiratérone) 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 l'échec du traitement anti-androgénique;
- ont reçu une chimiothérapie antérieure à base de docétaxel après l'échec du traitement anti-androgénique.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Dans le cadre des études de phase III sur acétate d'abiratérone, 70 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 27 % des patients étaient âgés de 75 ans ou plus. On n'a observé aucune différence globale relative 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 :

APO-ABIRATERONE 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 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 chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire (pour des maladies précises, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire**).
- Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave ne doivent pas recevoir APO-ABIRATERONE (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

Les patients doivent prendre des agonistes de la gonadolibérine (GnRH) pendant le traitement par APO-ABIRATERONE (acétate d'abiratérone) ou doivent précédemment avoir subi une orchidectomie.

APO-ABIRATERONE 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 et pendant au moins une heure après la prise de la dose d'APO-ABIRATERONE. La C_{max} et l' $ASC_{0-\infty}$ (exposition) de l'abiratérone étaient jusqu'à 17 fois et 10 fois plus élevées, respectivement, lorsqu'une dose unique d'acétate d'abiratérone était administrée avec un repas comparativement à l'administration à jeun. L'innocuité de ces expositions accrues lors de la prise de doses multiples d'acétate d'abiratérone 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. Lors d'une étude de 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 du fœtus. Malgré l'observation d'effets sur les organes génitaux externes, l'acétate d'abiratérone ne s'est pas révélé tératogène. Au cours de ces études sur la fertilité et sur la toxicité pour le développement, tous les effets étaient liés à l'activité pharmacologique de l'abiratérone (voir la **Monographie de produit, Partie II, 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 avec 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 la **TOXICOLOGIE, Cancérogénicité et génotoxicité**).

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

Effets cardiovasculaires

Les études de phase III excluaient les patients présentant une hypertension non maîtrisée, une cardiopathie cliniquement significative indiquée 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 à l'échelle NYHA (étude 301) ou une cardiopathie de classe II à IV à l'échelle NYHA (études 302 et 3011). Tous les patients inscrits (sous traitement actif et sous placebo) recevaient un traitement antiandrogénique 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.

Hypertension, hypokaliémie et rétention hydrique en raison d'un excès de minéralocorticoïdes
Avant un traitement par APO-ABIRATERONE, l'hypertension doit être maîtrisée et l'hypokaliémie corrigée.

L'acétate d'abiratérone peut entraîner une hypertension, une hypokaliémie et une rétention hydrique (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 (ACTH), 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 hydrique, à savoir 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 ostcommercialisation chez des patients présentant une hypokaliémie ou des problèmes cardiovasculaires sous-jacents pendant la prise de abiraterone. La tension artérielle, le taux sérique de potassium et la rétention hydrique doivent être surveillés au moins une fois par mois (voir **Surveillance et épreuves 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. Il est nécessaire de surveiller l'apparition de signes d'insuffisance corticosurrénale. Si le traitement par APO-ABIRATERONE se poursuit après l'arrêt des corticostéroïdes, on doit surveiller le patient pour repérer l'apparition de symptômes d'excès de minéralocorticoïdes.

Chez les patients traités par la prednisone qui sont assujettis 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.

Fonction hépatique

Insuffisance hépatique

APO-ABIRATERONE 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 dans le cadre de la pharmacovigilance (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 des enzymes hépatiques menant à l'arrêt de la prise du médicament ou à un ajustement posologique se sont produites dans le cadre d'études cliniques contrôlées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les concentrations sériques de transaminases (ALT et AST) et de bilirubine doivent être mesurées avant de commencer le traitement par APO-ABIRATERONE, 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 (ALT et AST). Si, à quelque moment que ce soit, la concentration sérique de transaminases (ALT ou AST) augmente à plus de cinq fois la limite supérieure de la normale ou la concentration de bilirubine à plus de trois fois la limite supérieure de la normale, on doit interrompre immédiatement le traitement par APO-ABIRATERONE et surveiller étroitement la fonction hépatique.

On ne peut reprendre le traitement par APO-ABIRATERONE 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**).

Il faut arrêter définitivement le traitement par APO-ABIRATERONE chez les patients qui présentent une hausse concomitante des taux d'ALT 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 responsables de cette hausse concomitante (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

En cas d'hépatotoxicité grave (taux d'ALT ou d'AST 20 fois la limite supérieure de la normale) à un

moment quelconque du traitement, il faut arrêter la prise d'APO-ABIRATERONE. Ces patients ne doivent pas reprendre le traitement par APO-ABIRATERONE.

Endocrinologie et métabolisme

Hypoglycémie

On a signalé des cas isolés d'hypoglycémie après l'administration d'APO-ABIRATERONE et de prednisone/prednisolone à des patients présentant un diabète préexistant et recevant de la pioglitazone ou du repaglinide (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il faut surveiller la glycémie 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 [urticaire]) 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 d'APO-ABIRATERONE 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'abiratérone plus prednisone/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 le muscle squelettique

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 est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient l'être (voir **CONTRE-INDICATIONS**, **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 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 la **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 et durant une semaine après ce dernier.

Pour éviter l'exposition par inadvertance, les femmes enceintes ou qui pourraient l'être ne doivent pas manipuler les comprimés non enrobés APO-ABIRATERONE à 250 mg sans une protection telle que des gants.

Femmes qui allaitent : APO-ABIRATERONE 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 portant 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. On n'a observé aucune différence globale relative 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. L'acétate d'abiratérone n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'un CPRCm présentant au départ une insuffisance hépatique modérée ou grave (catégorie 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, 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 hydrique doivent être vérifiés une fois par mois (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Chez les patients pregnant 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. Il est nécessaire de surveiller l'apparition de signes d'insuffisance corticosurrénale. Si le traitement par APO-ABIRATERONE se poursuit après l'arrêt des corticostéroïdes, on doit surveiller le patient pour repérer l'apparition de symptômes d'excès de minéralocorticoïdes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt des corticostéroïdes et Prise en charge des situations stressantes**)

Il faut surveiller la glycémie chez les patients présentant un diabète préexistant et recevant des médicaments concomitants comme le repaglinide ou la pioglitazone (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie 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'abiratérone (acétate d'abiratérone) chez $\geq 10\%$ des patients étaient : hypertension (21 %), oedème 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'abiratérone, 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 %).

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 Acétate d'abiratérone que chez les patients recevant le placebo, à savoir : hypokaliémie (18 % vs 8 %), hypertension (22 % vs 16 %) et rétention liquidienne (oedème 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 oedème 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 multicentrique de phase III 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 du traitement par l'acétate d'abiratérone était de 18,8 mois et celle du traitement par placebo de 11,3 mois.

Les effets indésirables tous grades confondus observés le plus souvent 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 fréquents observés avec l'acétate d'abiratérone comparativement au placebo étaient les suivants : infection des voies urinaires (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 observés avec l'acétate d'abiratérone comparativement au placebo étaient les suivants : hausses des taux d'AST (4,2 % vs 0,6 %) et d'ALT (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 hydrique (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 du médicament survenus dans le cadre de l'étude de phase III chez des patients atteints d'un CPRCm, asymptomatiques ou légèrement symptomatiques (étude 302), à une fréquence \geq 2 % (tous grades confondus) dans le groupe sous acétate d'abiratérone

	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		
Système, appareil ou organe/ Terme préférentiel de MedDRA	Tous grades confondus(%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Affections cardiaques						
Insuffisance cardiaque ^a	10 (1,9 %)	4 (0,8 %)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)	0	0
Angine de poitrine ^b	14 (2,6 %)	2 (0,4 %)	0	6 (1,1 %)	2 (0,4 %)	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
(Édème 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
Affections gastro-intestinales						
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
Infections et infestations						
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
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures						
Contusion	72 (13,3 %)	0	0	49 (9,1 %)	0	0
Chute	32 (5,9 %)	0	0	18 (3,3 %)	0	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Douleur ou gêne articulaire ^c	172 (31,7 %)	11 (2,0 %)	0	144 (26,7 %)	11 (2,0 %)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypokaliémie	91 (16,8 %)	12 (2,2 %)	1 (0,2 %)	68 (12,6 %)	10 (1,9 %)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Rash	44 (8,1 %)	0	0	20 (3,7 %)	0	0
Lésion cutanée	19 (3,5 %)	0	0	5 (0,9 %)	0	0
Affections psychiatriques						
Insomnie	73 (13,5 %)	1 (0,2 %)	0	61 (11,3 %)	0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Toux	94 (17,3 %)	0	0	73 (13,5 %)	19 (0,2 %)	0
Dyspnée	64 (11,8 %)	11 (2,0 %)	2 (0,4 %)	52 (9,6 %)	4 (0,7 %)	1 (0,2 %)
Affections du rein et des voies urinaires						
Hématurie	56 (10,3 %)	7 (1,3 %)	0	30 (5,6 %)	3 (0,6 %)	0
Affections vasculaires						
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

^a Le terme « insuffisance cardiaque » comprend également l'insuffisance cardiaque congestive, une fraction d'éjection diminuée et un dysfonctionnement ventriculaire gauche.

^b L'angine de poitrine est incluse en raison de sa pertinence clinique.

^c La 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 multicentrique de phase III contrôlée par placebo menée chez des patients atteints d'un CPRCm qui utilisaient un agoniste de la gonadolibérine ou qui avaient déjà subi une orchidectomie et avaient reçu un traitement antérieur par le docétaxel, 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 groupe témoin a reçu le placebo et une faible dose de prednisone (10 mg par jour). Les patients inscrits présentaient une intolérance ou n'avaient pas répondu à un ou deux schémas chimiothérapeutiques antérieurs, dont un comprenant le docétaxel. La durée moyenne du traitement par l'acétate d'abiratérone était de 32 semaines et celle du traitement par placebo était de 16 semaines.

Les effets indésirables tous grades confondus les plus fréquemment observés avec l'acétate d'abiratérone 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 des voies urinaires (11,5 % vs 7,1 %) et toux (10,6 % vs 7,6 %).

Les effets indésirables graves le plus fréquemment observés avec l'acétate d'abiratérone comparativement au placebo étaient les suivants : infection des voies urinaires (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'abiratérone comparativement au placebo étaient les suivants : hausses des taux d'AST (1,4 % vs 0,5 %) et d'ALT (1,1 % vs 0 %), hypokaliémie (1,1 % vs 0,5 %), infection des voies urinaires (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'abiratérone que chez les patients ayant reçu le placebo, à savoir : hypokaliémie (17 % vs 8 %), hypertension (9 % vs 7 %) et rétention hydrique (œdème périphérique) (25 % vs 17 %), 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 4 % et 1 % des cas, respectivement.

Tableau 2 : Effets indésirables du médicament survenus dans le cadre 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) à une fréquence ≥ 2 % (tous grades confondus) dans le groupe sous acétate d'abiratérone

Système, appareil ou organe/ Terme préférentiel de MedDRA	Acétate d'abiratérone à 1 g avec prednisone à 10 mg par (n = 791)			Placebo avec prednisone à 10 mg par jour (n = 394)		
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Affections cardiaques						
Arythmie ^a	56 (7,0 %)	7 (0,9 %)	2 (0,2 %)	15 (4,0 %)	2 (0,5 %)	1 (0,3 %)
Insuffisance cardiaque ^b	16 (2,0 %)	12 (1,5 %)	1 (0,1 %)	4 (1,0 %)	0	1 (0,3 %)
Angine de poitrine ^c	10 (1,3 %)	2 (0,3 %)	0	2 (0,5 %)	0	0

Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Œdème périphérique	197 (24,9 %)	11 (1,4 %)	1 (0,1 %)	68 (17,3 %)	3 (0,8 %)	0
Affections gastro-intestinales						
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
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures						
Fractures ^d	47 (5,9 %)	8 (1,0 %)	3 (0,4 %)	9 (2,3 %)	0	0
Infections et infestations						
Infection des voies urinaires	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
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif						
Douleur ou gêne articulaire ^e	243 (30,7 %)	37 (4,7 %)	0	95 (24,1 %)	17 (4,3 %)	0
Myopathie ^f	287 (36,3 %)	43 (5,4 %)	2 (0,2 %)	122 (30,9 %)	14 (4,6 %)	1 (0,3 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Hypokaliémie	135 (17,1 %)	27 (3,4 %)	3 (0,4 %)	33 (8,4 %)	3 (0,8 %)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Toux	84 (10,6 %)	0	0	30 (7,6 %)	0	0
Affections du rein et des voies urinaires						
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
Affections vasculaires						
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

^a Le terme « arythmie » comprend : tachycardie, fibrillation auriculaire, arythmie, bradycardie, tachycardie supraventriculaire, tachycardie auriculaire, bloc auriculoventriculaire complet, trouble de la conduction, tachycardie ventriculaire, flutter auriculaire, bradyarythmie.

^b Le terme « insuffisance cardiaque » comprend également l'insuffisance cardiaque congestive, une fraction d'éjection diminuée et un dysfonctionnement ventriculaire gauche.

^c L'angine de poitrine est incluse en raison de sa pertinence clinique.

^d Les fractures comprennent toutes les fractures à l'exception des fractures pathologiques.

^e La 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.

^f La myopathie comprend : douleur musculosquelettique, raideur musculosquelettique, douleur musculosquelettique du thorax, myalgie, faiblesse musculaire, gêne musculosquelettique, myopathie, gêne dans un membre, hausse du taux de créatine phosphokinase sanguine, atrophie musculaire, fatigue musculaire, contractions fasciculaires, myopathie cortisonique.

Effets cardiovasculaires : Les études de phase III excluaient les patients présentant une hypertension non maîtrisée, une cardiopathie cliniquement significative mise en évidence 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 classification de la NYHA (études 302). ou une cardiopathie de classe II à IV selon la classification de la NYHA (études 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 acétate d'abiratérone 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 qui ont 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 des tests de la fonction hépatique que ceux ayant des valeurs normales au départ. Lorsqu'on observait des augmentations d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois la LSN ou du taux de bilirubine > 3 fois la LSN, on suspendait ou arrêta le traitement par l'acétate d'abiratérone. Une augmentation marquée des résultats des tests de la fonction hépatique s'est produite à deux occasions (voir **MISES EN GARDE E PRÉCAUTIONS**). Les deux patients en question, dont les valeurs de fonction hépatique étaient normales au départ, ont présenté des augmentations des 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'abiratérone, les résultats des tests de la fonction hépatique des deux patients se sont normalisés. Un patient a repris le traitement par l'acétate d'abiratérone. 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'abiratérone. Les augmentations 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 de l'acétate d'abiratérone).

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'abiratérone. et 0,6 % des patients traités avec le placebo; aucun décès n'a été rapporté suite à un épisode d'hépatotoxicité.

Au cours des essais cliniques, le risque d'hépatotoxicité a été atténué par l'exclusion des patients atteints d'hépatite active ou présentant au départ une hépatite ou des anomalies importantes aux tests de la fonction hépatique. Dans le cadre de l'essai mené chez les patients atteints d'un CPRCm qui ont reçu un traitement antérieur à base de docétaxel, les patients ayant au départ des taux d'ALT et d'AST $\geq 2,5$ 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'ALT et d'AST $\geq 2,5$ fois la LSN étaient exclus de l'essai mené chez les patients atteints d'un CPRCm, asymptomatiques ou légèrement symptomatiques. Les anomalies aux 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'ALT ou d'AST > 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 moins 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 créatininémie, prise de poids.

Infections et infestations : infection des voies respiratoires inférieures.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypertriglycéridémie.

Affections endocriniennes : insuffisance surrénalienne.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Le Tableau 4 et le Tableau 5 présentent les valeurs de laboratoire pertinentes tirées des essais de phase III contrôlés par placebo.

Tableau 4 : Sélection d'anomalies de laboratoire observées chez les patients atteints d'un CPRCm, asymptomatiques ou légèrement symptomatiques, recevant l'acétate d'abiratéronne (études 302)

Paramètres biologiques	Acétate d'abiratéronne à 1 g avec prednisone à 10 mg par n = 542		Placebo avec prednisone à 10 mg par jour n = 540	
	Tous grades confondus %	Grade 3/4 %	Tous grades confondus %	Grade 3/4 %
Hausse du taux d'ALT	41	6	28	1
Hausse du taux d'AST	36	3	27	1
Hausse du taux de 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 observées chez les patients atteints d'un CPRCm ayant reçu un traitement antérieur à base de docétaxel et recevant l'acétate d'abiratéronne (études 301)

Paramètres biochimiques	Acétate d'abiratéronne à 1 g avec prednisone à 10 mg parpar n = 791		Placebo avec prednisone à 10 mg par jour n = 394	
	Tous grades confondus %	Grade 3/4 %	Tous grades confondus %	Grade 3/4 %
Hausse du taux d'ALT	11	1	10	< 1
Hausse du taux d'AST	30	2	34	1
Hausse du taux de 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

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables ci-après ont été signalés dans le cadre de la surveillance après commercialisation de l'acétate d'abiratérone. Comme ces effets ont été signalés de façon volontaire par une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au 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, Fonction 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**).

Endocrinologie et métabolisme : cas isolés d'hypoglycémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie 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

Généralités

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

Interactions médicament-médicament

Effet potentiel d'autres ingrédients médicinaux sur l'acétate d'abiratérone

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 % (l'aire moyenne sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC_∞) 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 l'acétate d'abiratérone 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 sur lesquelles s'appuyer pour 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 la coadministration d'une dose unique d'acétate d'abiratérone de 1 000 mg au jour 4.

Effet potentiel de l'acétate d'abiratérone sur d'autres médicaments

CYP1A2 : Dans une étude clinique visant à déterminer les effets de l'acétate d'abiratérone (en association avec 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 (en association avec de la prednisone) sur une dose unique de dextrométhorphan (substrat du CYP2D6), l'exposition générale (ASC) au dextrométhorphan a augmenté d'environ 200 %. L'ASC₂₄ du dextrométhorphan, métabolite actif du dextrométhorphan, a augmenté d'environ 33 %.

L'acétate d'abiratérone est un inhibiteur de l'enzyme hépatique CYP2D6 intervenant dans le métabolisme des médicaments. La prudence est recommandée lorsque l'acétate d'abiratérone est administré avec des médicaments activés ou métabolisés par le CYP2D6, particulièrement avec ceux ayant un index thérapeutique 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'abiratérone.. Lorsqu'un substrat du CYP2C8 ayant un index thérapeutique étroit est utilisé en concomitance avec APO-ABIRATERONE, il faut surveiller les patients afin de détecter tout signe de toxicité lié à ce substrat. Les médicaments métabolisés par le CYP2C8 comprennent la pioglitazone et le repaglinide (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'abiratérone 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'abiratérone 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 permettant de

confirmer l'interaction avec le transporteur.

Interactions médicament-aliment

L'administration d'APO-ABIRATERONE avec de la nourriture augmente significativement l'absorption de l'acétate d'abiratéronne. L'efficacité et l'innocuité de l'acétate d'abiratéronne administré avec de la nourriture n'ont pas été établies. **APO-ABIRATERONE 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

L'acétate d'abiratéronne ne doit pas être utilisé en association avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou des produits contenant du millepertuis, car leur coadministration peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'acétate d'abiratéronne.

Effets du médicament sur le mode de vie

Aucune étude n'a évalué les effets de l'acétate d'abiratéronne sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. On ne s'attend pas à ce que l'acétate d'abiratéronne nuise à la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée d'APO-ABIRATERONE (acétate d'abiratéronne) est de 1 g (quatre comprimés à 250 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 et pendant au moins une heure après la prise d'APO-ABIRATERONE. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

Dose recommandée de prednisone

APO-ABIRATERONE 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.

Administration

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

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

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

Dose oubliée

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

Ajustement posologique chez les insuffisants hépatiques

APO-ABIRATERONE 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 (augmentation des taux de transaminases [ALT ou AST] 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, Fonction hépatique**).

La reprise du traitement après le retour des résultats des tests de fonction hépatique aux valeurs initiales du patient peut se faire à une dose réduite de 500 mg (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. On ne doit pas prendre les doses réduites avec de la nourriture (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique**).

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

Arrêter définitivement le traitement par APO-ABIRATERONE chez les patients qui présentent une hausse concomitante des taux d'ALT 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 responsables 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'abiratéronne 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'acétate d'abiratéronne et prendre des mesures générales de soutien, comprenant une surveillance d'arythmies. 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 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). Cette enzyme est exprimée dans les testicules, les glandes surrénales et les tissus tumoraux de la prostate, et elle est nécessaire à la biosynthèse des androgènes. Elle catalyse la conversion de la prégénolone et de la progestérone en deux précurseurs de la testostérone, la DHEA et l'androstènedione, respectivement par 17 α -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 hydrique 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 gonadostimuline 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 des patients à des niveaux inférieurs à ceux obtenus en utilisant des agonistes de la gonadolibérine seuls ou après une orchidectomie. La sensibilité des tests commerciaux servant à mesurer le taux de testostérone n'est pas suffisante pour déterminer l'effet de l'acétate d'abiratérone 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'avaient 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 menée 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) en association avec 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.

La privation androgénique est associée 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 de l'acétate d'abiratérone. Comme les sujets étaient déjà en privation 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 l'acétate d'abiratérone.

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 le 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 d'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. Au cours des 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 interpatients 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 selon les populations 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 quantité et de la composition des repas, la prise d'APO-ABIRATERONE avec les repas pourrait entraîner une variation très marquée de l'exposition. Par

conséquent, APO-ABIRATERONE **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 et pendant au moins une heure après la prise d'APO-ABIRATERONE. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Distribution : Le taux de liaison de l'abiratérone marqué au carbone 14 aux protéines plasmatiques est de 99,8 % chez l'être humain. Le volume de distribution apparent est d'environ 5 630 litres, ce qui donne à penser que l'abiratérone est largement distribué dans les tissus périphériques. Des études *in vitro* montrent que l'acétate d'abiratérone et l'abiratérone, 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'abiratérone est un inhibiteur de la P-gp. Aucune étude n'a été menée sur d'autres protéines de transport.

Biotransformation : À la suite de l'administration orale de gélules d'acétate d'abiratérone marqué au carbone 14, l'acétate d'abiratérone est rapidement hydrolysé en son métabolite actif, l'abiratérone. 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'abiratérone subit alors une biotransformation 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'abiratérone et le sulfate d'abiratérone N- oxyde, chacun comptant pour environ 43 % de la radioactivité totale. La formation du sulfate d'abiratérone N-oxyde est surtout catalysée par le CYP3A4 et le SULT2A1, tandis que la formation du sulfate d'abiratérone est catalysée par le SULT2A1.

Excrétion : La demi-vie moyenne de l'abiratérone 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 orale d'acétate d'abiratérone 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'abiratérone et l'abiratérone sous forme inchangée (environ 55 % et 22 % de la dose administrée, respectivement).

Populations particulières et états pathologiques

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

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

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

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'abiratérone a été évaluée chez des sujets ne présentant pas de CPRCm atteints d'insuffisance hépatique légère (n = 8) ou modérée (n = 8) préexistante (catégorie 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 d'environ 1,1 fois et 3,6 fois, respectivement, chez les sujets présentant une insuffisance hépatique préexistante 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'abiratéronne en cas d'insuffisance hépatique préexistante modérée ou grave. L'innocuité de l'acétate d'abiratéronne n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'un CPRCm présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (catégorie B ou C de Child-Pugh) au départ.

Chez les patients qui développent une hépatotoxicité au cours du traitement par l'acétate d'abiratéronne, 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'abiratéronne à la suite de l'administration d'une dose orale unique de 1 g d'acétate d'abiratéronne 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'abiratéronne 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'acétate d'abiratéronne 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'abiratéronne.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante de 15 °C à 30 °C.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

En raison de son mode d'action, APO-ABIRATERONE (acétate d'abiratéronne) 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 à 250 mg 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 POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés non enrobés APO-ABIRATERONE à 250 mg sont blancs ou blanc cassé, ovales, biconvexes et portent les inscriptions « A250 » d'un côté et « APO » de l'autre côté. Les ingrédients inactifs contenus dans les comprimés sont les suivants : silice colloïdale, crospovidone, monohydrate

de lactose, stéarate de magnésium et laurylsulfate de sodium.

Les comprimés non enrobés APO-ABIRATERONE à 250 mg sont présentés dans des bouteilles de polyéthylène à haute densité munies d'un capuchon de polypropylène. Ils sont offerts en bouteilles de 120 comprimés et en plaquettes alvéolées de 28 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

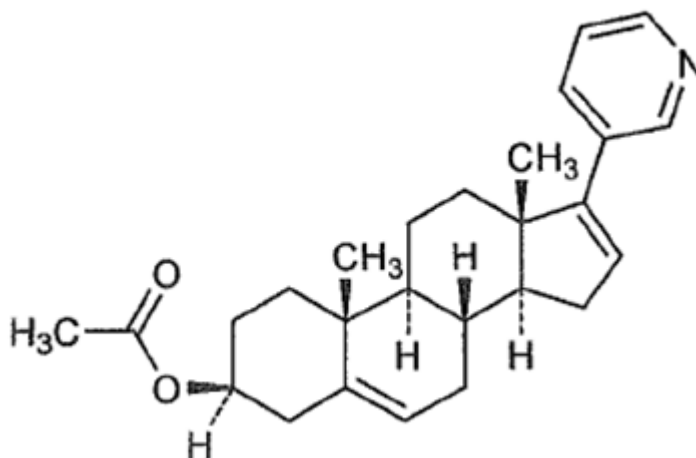
Substance pharmaceutique

Nom propre : acétate d'abiratérone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₆H₃₃NO₂ et 391,55 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'acétate d'abiratérone est une poudre blanche ou presque blanche. L'acétate d'abiratérone est 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. Son point de fusion se situe entre 146 °C et 148 °C. Son 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 et avec permutation, a été menée auprès de 51 d'hommes volontaires en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 46 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption de l'abiratéron ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 250 mg) d'Apo-Abiraterone (abiratéron acétate) en comprimé à 250 mg (Apotex inc.) et de ZYTIGA[®] (abiratéron acétate) en comprimé à 250 mg (Janssen Inc.).

Abiratéron (1 x 250 mg abiratéron acétate) Données d'observation Moyenne géométrique [#] Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (pg•h/mL)	134 561,3	134 710,4	99,9	85,5-116,7
	173 768,5 (78)	164 426,5 (76)		
ASC _I (pg•h/mL)	137 589,6	138 508,3	99,3	85,3-115,7
	176 794,1 (77)	168 105,3 (75)		
C _{max} (pg/mL)	30 777,5	25 555,5	120,4	97,1-149,4
	43 327,5 (78)	32 583,0 (77)		
T _{max} [§] (h)	1,88 (69)	2,19 (66)		
t _{1/2} [§] (h)	16,15 (18)	16,65 (23)		

* Apo-Abiraterone (abiratéron acétate) en comprimés à 250 mg (Apotex inc.)
[†] Les comprimés ZYTIGA[®] à 250 mg (Janssen Inc.) ont été achetés au Canada.
[#] D'après les moyennes géométriques des moindres carrés.
[§] Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

L'efficacité de l'acétate d'abiratéron a été établie lors de deux études cliniques multicentriques distinctes de phase III, à répartition aléatoire, contrôlées par placebo et menées auprès de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique (cancer de la prostate résistant à la castration [CPRCm]).

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

Aspects démographiques et méthodologie des essais

Dans le cadre de cette étude, l'efficacité de l'acétate d'abiratérone a été établie chez des patients atteints d'un CPRCm (documentée 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 obtenu à la version abrégée du questionnaire concis de la douleur BPI-SF [*Brief Pain Inventory Short Form*], pire douleur ressentie au cours des 24 dernières heures) ou légèrement symptomatiques (comme défini par un score de 2 ou 3 obtenu à la version abrégée du questionnaire concis de la douleur, pire douleur ressentie au cours des 24 dernières heures) après l'échec d'un TAD, 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 répartis au hasard selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit l'acétate d'abiratérone soit le placebo. Dans le groupe de traitement actif, l'acétate d'abiratérone 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 cliniquement significative (attestée par un infarctus du myocarde ou des événements thrombotiques artériels dans les six derniers mois, une angine grave ou instable, une FEVG < 50 % ou une insuffisance cardiaque de classe II à IV selon la classification de 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 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 ≥ 1 point et le délai avant progression confirmée par l'APS selon les critères 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 RECIST modifiés (*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)
Âge (années)			
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)
Sexe			
n	546	542	1 088
Masculin	546 (100,0 %)	542 (100,0 %)	1 088 (100,0 %)
Race			
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 %)
Temps écoulé entre le diagnostic initial et la prise de la première dose (années)			
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)
Étendue de la maladie			
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 %)
Indice fonctionnel ECOG			
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 %)
Taux d'APS au départ (ng/mL)			
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)

Taux d'hémoglobine au départ (g/dL)			
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)
Taux de phosphatase alcaline au départ (UI/L)			
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)
Taux de lactate-déshydrogénase au départ (UI/L)			

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'abiratérone comparativement à 9 cycles (36 semaines) dans le groupe sous placebo. La durée moyenne du traitement par l'acétate d'abiratérone était de 18,8 mois et celle du traitement par 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'abiratérone 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 2.

Tableau 8 : SSPr de 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 (population en intention de traiter)

	Acétate d'abiratérone (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)
Rapport des risques instantanés** (IC à 95 %)	0,425 (0,347 à 0,522)	
Valeur p*) < 0,0001	

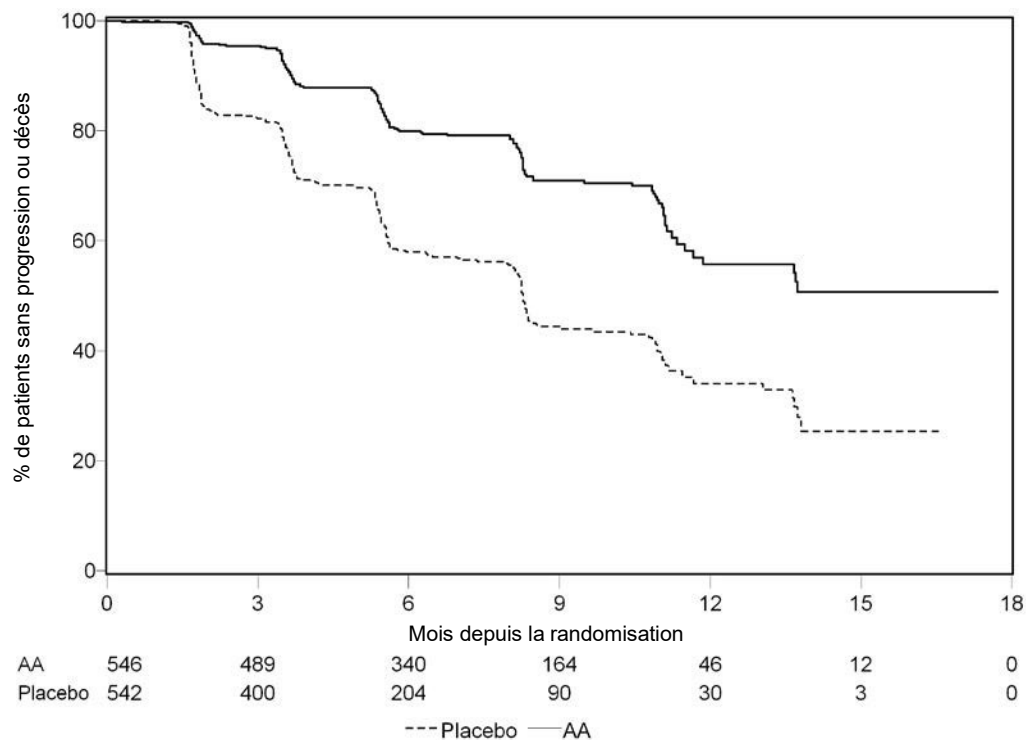
NE = Non estimé.

* Selon un test de Mantel-Haenszel de l'égalité de deux courbes de survie durant la période et stratifié en fonction de

l'indice fonctionnel ECOG au départ (0 ou 1).

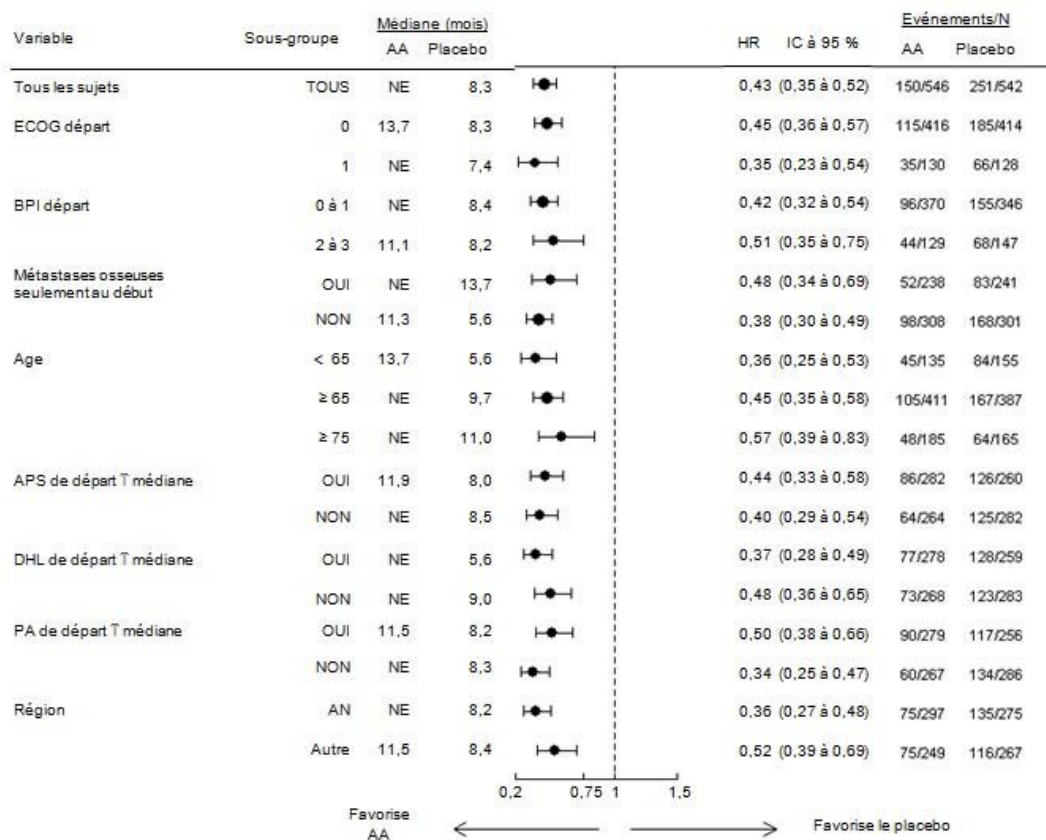
** Le rapport des risques instantanés (RRI) provient d'un modèle stratifié de risques proportionnels. Un RRI < 1 est en faveur de l'acétate d'abiratéronne.

Figure 1 : Courbes de Kaplan Meier de la survie SSPr de 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



L'analyse de la survie sans progression radiographique par sous-groupe est présentée à la Figure 2.

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



Dans chaque sous-groupe, le rapport des risques instantanés a été estimé au moyen d'un modèle non stratifié de risques proportionnels de Cox.

AA = acétate d'abiratéronne; PA = phosphatase alcaline; BPI = score au questionnaire concis de la douleur BPI (*Brief Pain Inventory*); IC = intervalle de confiance; ECOG = indice fonctionnel de l'*Eastern Cooperative Oncology Group*; RRI = rapport des risques instantanés; DHL = déshydrogénase lactique; AN = Amérique du Nord; NE = non estimable; N = nombre; APS = antigène prostatique spécifique

Une analyse intermédiaire planifiée pour la survie globale 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 de la SSPr, des améliorations quant 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 (RRI = 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 7). 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 (RRI = 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)

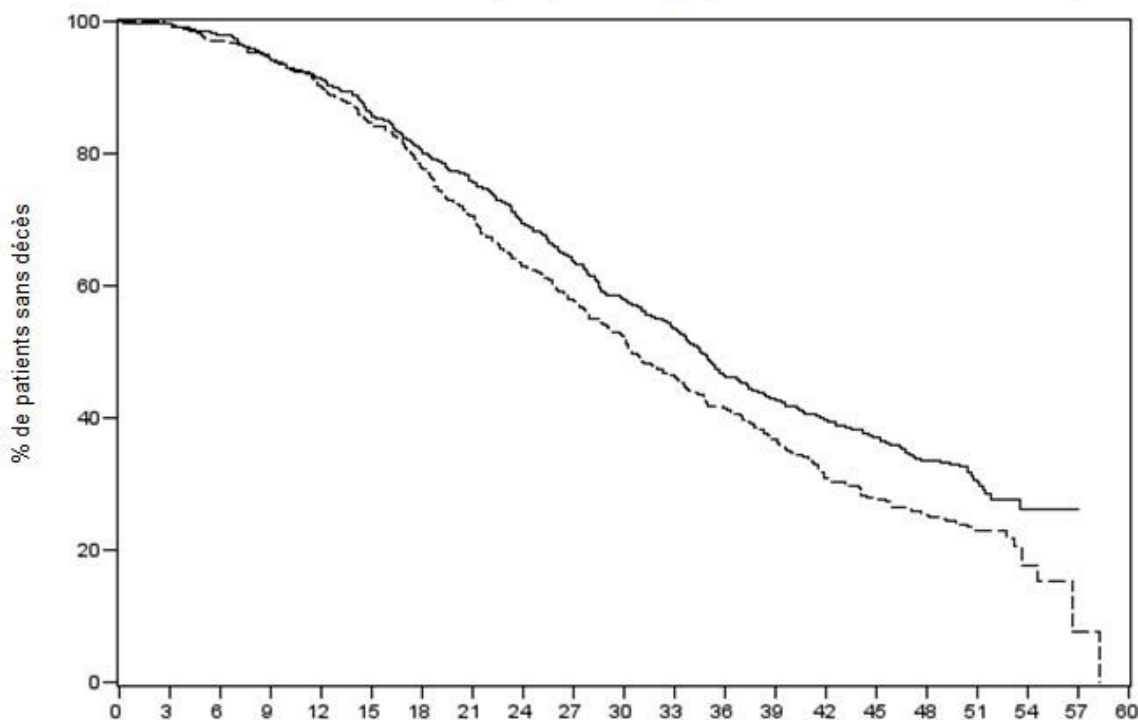
	Acétate d'abiratéronne (n = 546)	Placebo (n = 542)
Analyse intermédiaire		
Décès	147 (27 %)	186 (34 %)
Survie globale médiane en mois (IC à 95 %)	Non atteinte (NE à NE)	27,2 (25,95 à NE)
Rapport des risques instantanés** (IC à 95 %)	0,752 (0,606 à 0,934)	
Valeur p^*	0,0097	
Analyse finale de la survie		
Décès	354 (65 %)	387 (71 %)
Survie médiane en mois (IC à 95 %)	34,7 (32,7 à 36,8)	30,3 (28,7 à 33,3)
Rapport des risques instantanés** (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 de l'indice fonctionnel ECOG au départ (0 ou 1)

** Le rapport des risques instantanés est dérivé d'un modèle stratifié de risques proportionnels. Un RRI < 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'abiratéronne, soit par un placebo, en association avec de la prednisone et recevant un agoniste de la gonadolibérine ou ayant subi une orchidectomie antérieure (analyse finale; population en intention de traiter)



L'analyse de la survie par sous-groupe est présentée à la Figure 4.

Figure 4 : Survie globale par sous-groupe (analyse finale) : rapport des risques instantanés et intervalle de confiance à 95 % (population en intention de traiter)

Variable	Sous-groupe	Médiane (mois)		HR	IC à 95 %	Événements/N	
		AA	Placebo			AA	Placebo
Tous les sujets	TOUS	34,7	30,3	0,81	(0,70 à 0,93)	354/546	387/542
ECOG départ	0	35,4	32,0	0,79	(0,66 à 0,93)	261/416	292/414
	1	27,9	26,4	0,87	(0,65 à 1,16)	93/130	95/128
BPI départ	0-1	38,1	33,4	0,77	(0,64 à 0,93)	223/370	233/346
	2-3	26,4	27,4	0,97	(0,75 à 1,27)	100/129	120/147
Métastases osseuses seulement au début	OUI	38,9	34,1	0,78	(0,62 à 0,97)	147/238	162/241
	NON	31,6	29,0	0,83	(0,69 à 1,00)	207/308	225/301
Âge	< 65	34,5	30,2	0,78	(0,59 à 1,03)	89/135	111/155
	≥ 65	34,7	30,8	0,81	(0,69 à 0,96)	265/411	276/387
	≥ 75	29,3	25,9	0,79	(0,61 à 1,01)	125/185	125/165
APS de départ ↑ médiane	OUI	28,5	25,8	0,86	(0,71 à 1,04)	208/282	206/260
	NON	43,1	34,4	0,72	(0,58 à 0,90)	146/264	181/282
DHL de départ ↑ médiane	OUI	31,2	24,8	0,74	(0,61 à 0,90)	192/278	203/259
	NON	38,3	35,8	0,85	(0,69 à 1,05)	162/268	184/283
PA de départ ↑ médiane	OUI	28,6	26,8	0,92	(0,76 à 1,11)	211/279	201/258
	NON	44,5	33,2	0,68	(0,55 à 0,85)	143/267	186/286
Région	AN	37,0	31,2	0,74	(0,61 à 0,91)	184/297	198/275
	Autre	33,2	30,1	0,90	(0,73 à 1,11)	170/249	189/267

Favorise AA ← 0,2 0,75 1,5 → Favorise le placebo

AA = acétate d'abiratéronne; PA = phosphatase alcaline; BPI = score au questionnaire concis de la douleur BPI (*Brief Pain Inventory*); IC = intervalle de confiance; ECOG = indice fonctionnel de l'*Eastern Cooperative Oncology*

Group; RRI = rapport des risques instantanés; DHL = déshydrogénase lactique; AN = Amérique du Nord; NE = non évaluable.

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 critères d'évaluation coprincipaux 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 critères 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 (RRI = 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 (RRI = 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 ≥ 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 (RRI = 0,821; IC à 95 % [0,714, 0,943], $p = 0,0053$).

Critères d'évaluation fondés sur l'APS : Les critères d'évaluation fondés sur l'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 ≥ 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 recevant le placebo (RRI = 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)

Aspects démographiques et méthodologie des essais

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 (attestée 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 classification de 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 spironolactone était restreinte étant donné le risque de stimulation de la progression de la maladie.

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

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 : Principales caractéristiques démographiques et pathologiques de départ (étude de phase III chez des patients atteints d'un CPRCm ayant reçu un traitement antérieur à base de docétaxel : population en intention de traiter)

	Acétate d'abiratéronne + <u>prednisone</u> (n = 797)	Placebo + prednisone (n = 398)	Total (n = 1 195)
Âge (années)			
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)
Sexe			
n	797	398	1 195
Masculin	797 (100,0 %)	398 (100,0 %)	1 195 (100,0 %)
Race			
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 %)
Temps écoulé entre le diagnostic initial et la prise de la première dose (jours)			
n	791	394	1 185
Moyenne (É-T)	2 610,9 (1	2 510,1 (1 712,36)	2 577,4 (1 657,93)

	630,21)		
Médiane	2 303,0	1 928,0	2 198,0
Fourchette	(175 à 9 129)	(61 à 8 996)	(61 à 9 129)
Indications de progression de la maladie			
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 %)
Étendue de la maladie			
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 %)
Indice fonctionnel ECOG			
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 %)
Douleur			
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 %)
Taux d'APS au départ (ng/mL)			
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 indice fonctionnel ECOG de 2 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'abiratéron. Tous les schémas comportant du docétaxel étaient considérés comme une seule ligne de traitement. Onze pour cent des patients traités par l'acétate d'abiratéron 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'abiratéron 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'abiratéron 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'abiratérone était de 42 % (333 sur 797) par comparaison à 55 % chez les patients traités par placebo (219 sur 398). On a observé une amélioration statistiquement significative de la survie globale médiane chez les patients traités par l'acétate d'abiratérone (voir le Tableau 9 et la Figure 5).

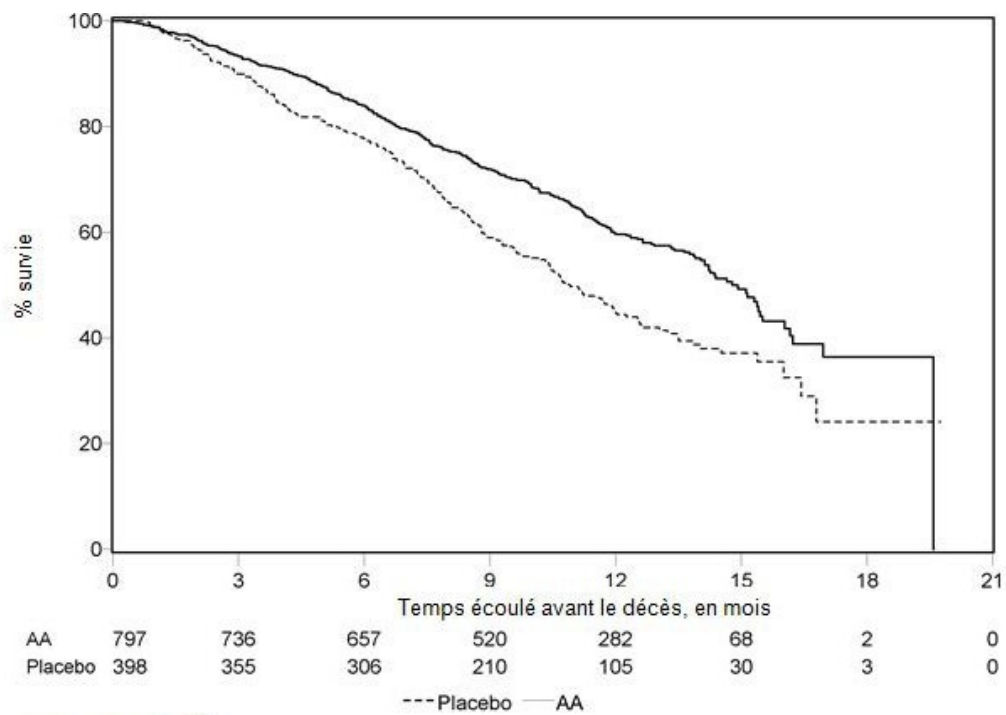
Une analyse actualisée de la survie a été menée après la survenue de 775 décès (97 % du nombre de décès prévu pour l'analyse finale). Les résultats de cette analyse concordaient avec ceux de l'analyse intermédiaire (Tableau 11).

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)
Analyse primaire de la survie		
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	
Hazard ratio (IC à 95 %) ^b	0,646 (0,543 à 0,768)	
Analyse révisée de la survie		
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)
Hazard ratio (IC à 95 %) ^b	0,740 (0,638 à 0,859)	
^a La valeur de <i>p</i> provient d'un test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction de l'indice fonctionnel ECOG (0-1 ou 2), du score de la 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).		
^b Le rapport des risques instantanés provient d'un modèle stratifié de risques proportionnels. Un RRI < 1 favorise l'acétate d'abiratérone.		

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

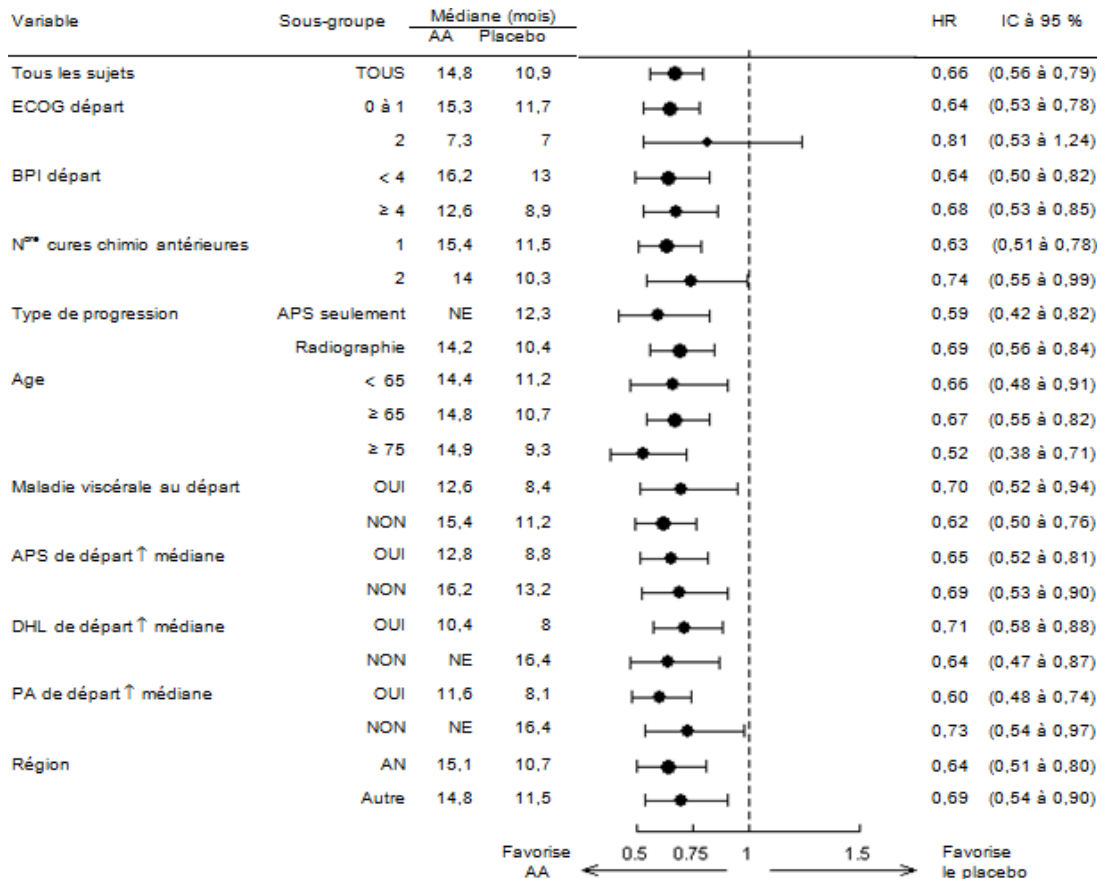
Figure 5 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des patients traités soit par l'acétate d'abiratérone, soit par un placebo, en association avec de la prednisone et recevant un agoniste de la gonadolibérine ou ayant subi une orchidectomie antérieure (analyse intermédiaire planifiée)



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'abiratéronne; PA = phosphatase alcaline; BPI = score au questionnaire concis de la douleur BPI (*Brief Pain Inventory*);

IC = intervalle de confiance; ECOG = indice fonctionnel de l'*Eastern Cooperative Oncology Group*; RRI = rapport des risques instantanés; 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'abiratéronne en tenant compte de la présence ou non de douleur au départ, du fait d'avoir suivi antérieurement une 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'abiratéronne et étaient statistiquement significatifs après ajustement en fonction de tests multiples. Les critères d'évaluation fondés sur l'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 ≥ 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'abiratéronne et de 6,6 mois pour les patients traités par placebo (RRI = 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 % du diamètre le plus long des lésions cibles ou jusqu'à l'apparition de nouvelles lésions), soit à la scintigraphie osseuse (≥ 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'abiratérone et de 3,6 mois pour les patients recevant le placebo (RRI = 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'abiratérone que dans le groupe sous placebo (44 % p/r à 27 %, $p = 0,0002$). Un répondeur 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 la version abrégée du questionnaire concis de la douleur (BPI-SF) et 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 la douleur était ≥ 4 au départ et ayant obtenu au moins un score après l'instauration du traitement ont été pris en compte dans l'analyse de la palliation de la douleur ($n = 512$).

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

Événements osseux

Le délai avant la survenue du premier événement osseux au 25^e percentile dans le groupe sous acétate d'abiratérone 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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique non clinique

Plusieurs isoenzymes (CYP, UGT et SULT) sont responsables du métabolisme de l'abiratérone 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'abiratérone n'était pas un inhibiteur du CYP2A6 ou du CYP2E1 humains. Dans ces mêmes études, l'abiratérone était un inhibiteur modéré du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4/5. Toutefois, les concentrations d'abiratérone 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'abiratérone était un puissant inhibiteur du CYP1A2, du CYP2D6 et du CYP2C8 (voir **Interactions médicament-médicament**).

La pharmacocinétique de l'abiratérone 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 menées chez le rat et d'études de 13 et de 39 semaines à doses répétées menées 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^e 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, mais 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 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 ≥ 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 ≥ 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 menée chez le rat, l'acétate d'abiratérone n'a pas été associé à un risque tératogène; l'acétate d'abiratérone 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^e au 17^e 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 ≥ 10 mg/kg/jour, la diminution de la distance anogénitale à ≥ 30 mg/kg/jour et la diminution du poids du fœtus à 100 mg/kg/jour. Des doses ≥ 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.

L'acétate d'abiratérone est contre-indiqué en cas de grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Cancérogénicité et génotoxicité

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 avec 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.

L'acétate d'abiratérone et l'abiratérone étaient dépourvus de potentiel génotoxique dans une série de tests standard évaluant la génotoxicité, dont un test *in vitro* de mutation bactérienne inverse (test d'Ames), un test *in vitro* d'aberration chromosomique chez les mammifères (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. Luthy A, Begin DJ, 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.
7. 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.
8. 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.
9. Monographie de produit ZYTIGA® (comprimés d'acétate d'abiratéron) 250 mg et 500 mg. Janssen Inc. Date de révision :4 janvier 2021. Numéro de contrôle de la présentation : 244273.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-ABIRATERONE

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 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. 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, 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 traitement anti-androgénique.

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 agit afin d'empêcher votre corps de fabriquer des androgènes, ce qui peut ralentir la croissance du cancer de la prostate. APO-ABIRATERONE pourrait aider à retarder la baisse du niveau d'activité quotidien 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 la testostérone à des taux correspondant à la castration (à des taux très bas), afin d'interrompre la croissance du cancer.

APO-ABIRATERONE 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.
- APO-ABIRATERONE ne doit pas être pris par des femmes qui sont enceintes ou qui pourraient l'être.

L'ingrédient médicamenteux est :

l'acétate d'abiratéronne.

Les ingrédients non médicinaux sont : Comprimés non enrobés APO-ABIRATERONE à 250 mg : crospovidone, lauryl sulfate de sodium, monohydrate de lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

Comprimés non enrobés à 250 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- APO-ABIRATERONE peut causer de l'hypertension, une faible concentration sanguine de potassium et une enflure (rétention liquidienne).
- Il faut user de prudence en utilisant APO-ABIRATERONE chez des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque, de crise cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques.
- Les patients atteints de problèmes de foie modérés ou graves ne doivent pas prendre APO-ABIRATERONE.
- Des cas d'insuffisance hépatique, y compris des cas mortels, ont été signalés (voir ci-dessous pour en savoir plus).

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

AVANT de commencer un traitement par APO-ABIRATERONE, 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 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, le médecin surveillera votre sang pour déceler tout effet d'APO-ABIRATERONE sur votre foie.

APO-ABIRATERONE peut affecter votre glycémie si vous êtes atteint de diabète. Votre glycémie pourrait baisser si vous prenez APO-ABIRATERONE plus la prednisone/prednisolone avec des médicaments contre le diabète, comme la pioglitazone or le répaglinide. Votre médecin vérifiera votre glycémie pendant que vous prenez ces médicaments avec APO-ABIRATERONE plus la prednisone/prednisolone.

APO-ABIRATERONE pourrait nuire au développement du bébé à naître. Au cours du traitement par APO-ABIRATERONE et pendant une semaine après la dernière dose de APO-ABIRATERONE, 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 qui sont enceintes, ou qui pourraient le devenir, ne devraient pas manipuler les comprimés non enrobés APO-ABIRATERONE à 250 mg sans porter des gants protecteurs.

On ne doit pas utiliser APO-ABIRATERONE 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, notamment des médicaments sans ordonnance (y compris 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, faisant en sorte qu'il n'agisse pas aussi bien qu'il le devrait

Avisez votre médecin si vous prenez des médicaments contre le diabète, comme la pioglitazone ou le répaglinide. Votre glycémie pourrait baisser si vous prenez ces médicaments avec APO-ABIRATERONE en plus la prednisone/prednisolone.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours APO-ABIRATERONE en suivant exactement les directives de votre médecin. En cas de doute, il faudrait consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Dose habituelle :

La dose habituelle est de quatre comprimés à 250 mg (1 g) à prendre oralement une fois par jour.

APO-ABIRATERONE doit être pris à jeun.

- Ne consommez pas d'aliments solides ou liquides deux heures avant de prendre APO-ABIRATERONE et au moins une heure après avoir pris APO-ABIRATERONE. Lorsqu'on prend APO-ABIRATERONE 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 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, 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 ou la prednisone, prenez votre dose habituelle le lendemain.

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

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

- Enflure ou douleur aux articulations, douleur musculaire
- Bouffées de chaleur
- Toux
- Diarrhée
- Fatigue
- Constipation
- Vomissements
- Insomnie
- Anémie
- Hypertension

Fréquents (chez moins de 1 personne sur 10) :

- Taux élevés de corps gras dans le sang
- Augmentation des résultats aux épreuves de la fonction hépatique
- Insuffisance cardiaque
- Battements du cœur rapides ou irréguliers associés à une sensation d'évanouissement imminent ou à une sensation de tête légère
- Hypertension
- Infection des voies respiratoires supérieures et inférieures
- Maux d'estomac/indigestion
- Symptômes pseudo-grippaux
- Gain pondéral
- Besoin plus fréquent d'uriner
- Fracture des os
- Présence de sang dans l'urine
- Lésions et éruptions cutanées
- Chutes
- Ecchymose (bleu)
- Maux de tête
- Dépression

Rares (chez moins de 1 personne sur 100) :

- Problèmes au niveau des glandes surrénales

Signalés après la mise sur le marché du médicament,

fréquence inconnue

- 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 avertir votre médecin ou votre pharmacien.

Votre médecin surveillera en clinique votre tension artérielle, votre glycémie, votre taux de potassium sérique, ainsi que tout signe et symptôme de rétention liquidienne.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE			
Symptômes/effets	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Très fréquents			
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 chevilles ou des pieds			✓
Sensation de brûlure en urinant ou urine trouble (infection urinaire)		✓	
Fréquents			
Douleur à la poitrine		✓	
Pouls irrégulier (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		✓	
Inconnus			
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 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)			✓
Très rares			
Soif, mictions fréquentes, faim, nausées et étourdissements, battements cardiaques rapides, sensation de picotement, tremblements, nervosité, transpiration, manque d'énergie (hypoglycémie)		✓	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les comprimés APO-ABIRATERONE 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 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

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-ABIRATERONE:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les Renseignements pour le consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les Renseignements pour le consommateur en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>) ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

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

Dernière révision : 28 mai 2021