

ABIFRA

FRAPHARMA

Abiratérone 250 mg

ANNEXE je

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

ABIFRA 250 mg comprimés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

Chaque comprimé contient 250 mg d'acétate d'abiratérone équivalent à 223 mg d'abiratérone.

Excipients avec connu. connu effet

Chaque tablette contient. contient 198,65 mg de lactose monohydraté et 6.8 mg de sodium.

Pour le complet liste.liste de excipients, voir voir section.section 6.1.

3. PHARMACEUTIQUE FORMULAIRE

Comprimés

Blanc grand blanc cassé ovale comprimés (15,9 mm longtemps. longtemps X 9,5 mm large), gravé avec AA250 sur un côté.

4. CLINIQUE PARTICULIERS

4.1 Thérapeutique les indications

ABIFRA est indication avec prednisone ou prednisolone pour:

- le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par privation androgénique (ADT) (voir rubrique5.1)
- le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC)

chez les hommes adultes asymptomatiques ou présentant des symptômes légers après l'échec d'un traitement par privation androgénique chez qui chimiothérapie est pas encore concernant indication (voir article 5.1)

- le traitement du CPRCm chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après un à base de docétaxel chimiothérapie régime. régime.

4.2 Posologie et méthode. méthode de administration

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

Posologie

Le recommandé dose. dose est d'abord 000 mg (quatre 250 mg comprimés) comme un célibataire quotidiennement. quotidiennement dose. dose que doit pas beige pris avec de la nourriture (voir « Mode d'administration » ci-dessous). Prendre les comprimés avec de la nourriture augmente systémique exposition. exposition grand abiratérone (voir articles 4.5 et 5.2).

Dosage de prednisone ou prednisolone

Pour le mHSPC, ABIFRA est utilisé avec 5 mg de prednisone ou de prednisolone par jour.

Pour CPRCm, ABIFRA est utilisé. utilisé avec dix mg prednisone ou prednisolone

quotidiennement. quotidiennement.

La castration médicale avec un analogue de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH) doit être poursuivie. pendant traitement. traitement imprimer patients. patients pas chirurgicalement castré.

Recommandé surveillance surveillance

Les transaminases sériques doivent être mesurées avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant la première trois mois de traitement et mensuellement par la suite. Tension artérielle, potassium sérique et rétention d'eau devrait. devrait beige surveillé mensuellement. mensuellement. Cependant, patients. patients avec un significatif. significatif

risque pour congestif coeur coeur échec doit être surveillé toutes les 2 semaines pendant les trois premiers mois de traitement et mensuellement par la suite (voir section 4.4).

Chez les patients présentant une hypokaliémie préexistante ou ceux qui développent une hypokaliémie au cours du traitement avec ABIFRA, considérer maintenir le potassium. potassium niveau à $\geq 4,0$ mM.

Pour les patients qui développent des toxicités de grade ≥ 3 , notamment une hypertension, une hypokaliémie, un œdème et d'autres toxicités non minéralocorticoïdes, le traitement doit être interrompu et un examen médical approprié doit être effectué. une gestion devrait être instituée. Le traitement par ABIFRA ne doit pas être repris avant l'apparition de symptômes. de la toxicité. avoir résolu. résolu grand Grade d'abord ou ligne de base.

En cas d'oubli d'une dose quotidienne de ABIFRA, de prednisone ou de prednisolone, le traitement doit être repris le suivant jour avec le habituel. habituel quotidiennement. quotidiennement dose.

Hépatotoxicité

Pour les patients qui développent une hépatotoxicité pendant le traitement (l'alanine aminotransférase [ALT] augmente ou l'aspartate aminotransférase [AST] augmente au-dessus de 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN]), le traitement doit être arrêté immédiatement (voir rubrique 4.4). Retraitement après retour du foie Des tests fonctionnels par rapport aux valeurs de base du patient peuvent être administrés à une dose réduite de 500 mg (deux comprimés) une fois. quotidiennement. quotidiennement. Pour les patients retraités, les transaminases sériques doivent être surveillées au minimum tous les deux semaines pendant trois mois et mensuellement par la suite. Si l'hépatotoxicité réapparaît à la dose réduite de 500 mg tous les jours, traitement. traitement devrait. devrait beige cesser.

Si les patients développent une hépatotoxicité sévère (ALT ou AST 20 fois la LSN) à tout moment pendant le traitement, traitement. traitement devrait. devrait beige cesser et

patients. patients devrait. devrait pas beige retraité.

Hépatique déficience

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère préexistante, Child-Pugh Classe UN.

Il a été démontré qu'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) augmente l'exposition systémique à l'abiraténone d'environ quatre fois après des doses orales uniques d'acétate d'abiraténone 1 000 mg (voir rubrique 5.2). Il n'existe aucune donnée sur la sécurité clinique et l'efficacité de doses multiples d'abiraténone. acétate quand administré grand patients. patients avec modéré.modéré ou sévère.sévère hépatique déficience (Enfant-Pugh Classe B ou C). Aucun ajustement posologique ne peut être prévu. L'utilisation de ABIFRA doit être prudente évalué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, chez lesquels le bénéfice devrait clairement l'emporter les risques éventuels (voir sections 4.2 et 5.2). ABIFRA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.déficience (voir articles 4.3, 4.4 et 5.2).

Rénal déficience

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2) . Cependant, là Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate et d'une insuffisance rénale sévère. La prudence est informé imprimer ces patients. patients (voir paragraphe 4.4).

Pédiatrique population.population

Là est Non pertinent utiliser de ABIFRA imprimer le pédiatrique population.

Mode d'administration ABIFRA est pour oral utiliser.

Les comprimés doivent être pris en une seule dose par jour, à jeun. ABIFRA doit être pris à au moins deux heures après avoir mangé et aucun aliment ne doit être consommé pendant

au moins une heure après la prise de ABIFRA. ABIFRA les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients répertoriés à la section 6.1.
- Femmes OMS ou grossesse possible (voir section 4.6).
- Grave insuffisance hépatique [Child-Pugh Classe C (voir sections 4.2, 4.4 et 5.2)].
- ABIFRA avec prednisone ou prednisolone est contre-indiqué en association avec Ra-223.

4.4 Spécial avertissements. avertissements et précautions pour utiliser

Hypertension, hypokaliémie, rétention d'eau et insuffisance cardiaque dues à un excès de minéralocorticoïdes ABIFRA cause. cause hypertension hypokaliémie et fluide.fluide rétention (voir section.section 4.8) comme un conséquence de l'augmentation des taux de minéralocorticoïdes résultant de l'inhibition du CYP17 (voir rubrique 5.1). La co-administration d'un corticostéroïde supprime la stimulation de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), ce qui entraîne dans une réduction de l'incidence et de la gravité de ces effets indésirables. La prudence est de mise dans le traitement les patients dont les conditions médicales sous-jacentes pourraient être compromises par une augmentation de la pression artérielle, hypokaliémie (par exemple, ceux qui prennent des glycosides cardiaques) ou rétention d'eau (par exemple, ceux qui souffrent d'insuffisance cardiaque, angine de poitrine sévère ou instable, infarctus du myocarde récent ou arythmie ventriculaire et ceux avec sévère.sévère rénal. rénal déficience).

ABIFRA doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire. La phase 3 les études menées avec ABIFRA ont exclu les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, maladie cardiaque importante mise en évidence par un infarctus du myocarde ou des événements thrombotiques artériels dans le au cours des 6 derniers mois, angine de poitrine sévère ou instable, ou classe III ou IV de la New York Heart Association (NYHA) insuffisance cardiaque (étude 301) ou insuffisance cardiaque de classe II à IV (études 3011 et 302) ou éjection cardiaque mesure de fraction < 50 %. Dans les études 3011 et 302, les patients atteints de fibrillation auriculaire ou d'autres les arythmies cardiaques nécessitant un traitement médical ont été exclues. Sécurité chez les patients atteints de ventricule gauche éjection fraction (FEVG) < 50% ou NYHA Classe III ou IV coeur coeur échec (imprimer étudier.étudier 301) ou NYHA Classe II grand IV coeur coeur échec (imprimer études 3011 et 302) était pas établi (voir sections 4.8 et 5.1).

Avant de traiter des patients présentant un risque important d'insuffisance cardiaque

congestive (par exemple, antécédents échec, hypertension non contrôlée ou événements cardiaques tels qu'une cardiopathie ischémique), envisagez obtenir une évaluation de la fonction cardiaque (par exemple, échocardiogramme). Avant le traitement par ABIFRA, cardiaque. cardiaque échec devrait. devrait être traité et fonction cardiaque optimisé. Hypertension, hypokaliémie et la rétention d'eau doit être corrigée et contrôlée. Pendant le traitement, la pression artérielle, la kaliémie, rétention d'eau (prise de poids, œdème périphérique) et autres signes et symptômes de congestivité cardiaque les pannes doivent être surveillées toutes les 2 semaines pendant 3 mois, puis mensuellement par la suite et les irrégularités correction. Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des patients souffrant d'hypokaliémie en association avec le traitement ABIFRA. Évaluer la fonction cardiaque comme indiqué, instituer un prise en charge et envisager l'arrêt de ce traitement en cas de diminution significative imprimer cardiaque. cardiaque fonction (voir section.section 4.2).

Hépatotoxicité et hépatique déficience

Des augmentations marquées des enzymes hépatiques ont conduit à l'arrêt du traitement ou à une modification de la dose. dans des études cliniques contrôlées (voir rubrique 4.8). Les taux de transaminases sériques doivent être mesurés avant en commençant le traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement, puis mensuellement. Si Si des symptômes cliniques ou des signes évocateurs d'une hépatotoxicité se développent, les transaminases sériques doivent être mesuré immédiatement. Si à tout moment l'ALT ou l'AST dépasse 5 fois la LSN, le traitement doit être être interrompu immédiatement et la fonction hépatique étroitement surveillée. Le retraitement ne peut avoir lieu que après retour de foie. foie fonction des tests. des tests grand le les patients ligne de base. et à un réduit.réduit dose.dose niveau (voir section.section 4.2).

Si les patients développent une hépatotoxicité sévère (ALT ou AST 20 fois la LSN) à tout moment pendant le traitement,traitement.traitement devrait. devrait beige cesser et patients. patients devrait. devrait pas beige retraité.

Les patients atteints d'hépatite virale active ou symptomatique ont été exclus des essais cliniques ; ainsi, il n'y a pas de données. données grand soutien le utiliser de ABIFRA imprimer ce population.

Il n'existe aucune donnée sur la sécurité clinique et l'efficacité de doses multiples d'acétate d'abiratérone lorsque administré aux patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classe Child-Pugh B ou C). Le L'utilisation de ABIFRA doit être évaluée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, chez qu'il est bénéfique doit clairement être supérieur aux risques possibles (voir rubriques 4.2 et 5.2). ABIFRA ne doit pas être utilisé. utilisé imprimer patients. patients avec sévère.sévère hépatique déficience (voir articles 4.2, 4.3 et 5.2).

De rares cas d'insuffisance hépatique aiguë et d'hépatite fulminante ont été rapportés après commercialisation, certains avec mortel. fatal résultat. résultat (voir section.section 4.8).

Corticostéroïdes retrait. retrait et couverture. de stresser situations

La prudence est recommandée et une surveillance de l'insuffisance corticosurrénale doit être effectuée si les patients sont se sont retirés de la prednisone ou de la prednisolone. Si ABIFRA est poursuivi après l'administration de corticostéroïdes retiré, les patients doivent être surveillés pour détecter tout symptôme d'excès de minéralocorticoïdes (voir informations au-dessus de).

Chez les patients sous prednisone ou prednisolone qui sont soumis à un stress inhabituel, une dose accrue de corticostéroïdes couverture beige indication avant, pendant et après le stressant situation.

Os densité

Une diminution de la densité osseuse peut survenir chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique avancé. L'utilisation de ABIFRA imprimer combinaison avec un glucocorticoïdes pourrait. pourrait augmenter. augmenter ce effet.

Avant utiliser de kétoconazole

Des taux de réponse plus faibles pourraient être attendus chez les patients préalablement traités par kétoconazole pour prostate. cancer.

Hyperglycémie

L'utilisation de glucocorticoïdes pourrait augmenter l'hyperglycémie, c'est pourquoi la glycémie doit être mesurée fréquemment imprimer patients. patients avec diabète.

Hypoglycémie

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés lorsque ABIFRA plus prednisone/prednisolone était administré. administré à des patients atteints de diabète préexistant et recevant de la pioglitazone ou du répaglinide (voir section.section 4.5); donc, du sang. du sang sucre devrait. devrait être surveillé imprimer patients. patients avec diabète.

Utiliser avec chimiothérapie

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation concomitante de ABIFRA avec une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. établi (voir paragraphe 5.1).

Intolérance grand excipients

Ce médicament contient du lactose. Patients présentant des problèmes héréditaires rares liés au galactose Une intolérance, un déficit total en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. Ce médicament contient 27,2 mg (1,18 mmol) de sodium par dose de quatre comprimés, équivalent à 1,36% de le OMS recommandé maximum. maximum quotidiennement. quotidiennement consommation. de 2 g sodium pour un adulte.

Potentiel des risques

L'anémie et le dysfonctionnement sexuel peuvent survenir chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, y compris ceux subir traitement. traitement avec ABIFRA.

Squelettique muscle. muscle effets

Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients traités par ABIFRA. La plupart cas. cas développé dans le d'abord 6 mois mois de traitement. traitement

et récupérer. récupérer après ABIFRA retrait.

La prudence est recommandée chez les patients traités de manière concomitante par des médicaments connus pour être associé. associé avec myopathie/rhabdomyolyse.

Interactions avec autre médicinal. médicinal des produits

Les inducteurs puissants du CYP3A4 pendant le traitement doivent être évités sauf en l'absence de traitement thérapeutique.alternative, exigible grand risque de diminué exposition.exposition grand abiratérone (voir section.section 4.5).

Combinaison de abiratérone et prednisone/prednisolone avec Ra-223

Le traitement par abiratérone et prednisone/prednisolone en association avec Ra-223 est contre-indiqué (voir section.section 4.3) exigible grand un augmenté. augmenté risque de fractures et un s'orienter pour augmenté. Augmenté mortalité chez les patients atteints d'un cancer de la prostate asymptomatiques ou légèrement symptomatiques, comme observé dans les études cliniquesessais.

Il est recommandé de ne pas débuter un traitement ultérieur par Ra-223 pendant au moins 5 jours après ledernier. dernier administration de ABIFRA imprimer combinaison avec prednisone/prednisolone.

4.5 Interaction avec autre médicinal. médicinal des produits et autre formes de interaction.interaction

Effet de nourriture.nourriture sur abiratérone

L'administration avec de la nourriture augmente considérablement l'absorption de l'abiratérone. L'efficacité et la sécuritélorsqu'il est administré avec de la nourriture n'ont pas été établis, ce médicament ne doit donc pas être pris avec nourriture.nourriture (voir rubriques 4.2 et 5.2) .

Interactions avec autre médicinal. médicinal des produits

Potentiel pour autre médicinal. médicinal des produits grand affecter abiratérone expositions

Dans une étude clinique d'interaction pharmacocinétique menée auprès de sujets sains

Abiraténone 250 mg

prétraités par un puissant CYP3A4 inducteur de rifampicine, 600 mg par jour pendant 6 jours suivi d'une dose unique d'acétate d'abiraténone 1 000 mg, le signifier plasma. ASC_{∞} de l'abiraténone était diminué par 55%.

Inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, rifabutine, rifapentine, phénobarbital, millepertuis [*Hypericum perforatum*]) pendant le traitement sont à éviter, sauf silà est Non thérapeutique. thérapeutique alternative.

Dans une étude distincte sur les interactions pharmacocinétiques cliniques menée auprès de sujets sains, la co-administration de le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de abiraténone.

Potentiel grand affecter expositions grand autre médicinal. médicinal des produits
Abiraténone est un inhibiteur de le hépatique métabolisation des médicaments enzymes CYP2D6 et CYP2C8.

Dans une étude visant à déterminer les effets de l'acétate d'abiraténone (plus la prednisone) sur une dose unique du Dextrométhorphane, substrat du CYP2D6, l'exposition systémique (ASC) du dextrométhorphane était augmenté d'environ 2,9 fois. L'ASC₂₄ du dextroprhane, le métabolite actif du le dextrométhorphane, augmenté. augmenté environ 33%.

La prudence est de mise lors de l'administration de médicaments activés ou métabolisés par CYP2D6, en particulier avec les médicaments à marge thérapeutique étroite. Réduction de la dose de les médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisés par le CYP2D6 doivent être considéré. Exemples de médicinal. médicinal des produits métabolisé par CYP2D6 inclure. inclure le métoprolol, propranolol, désipramine, venlafaxine, halopéridol, rispéridone, propafénone, flécaïnide, codéine, l'oxycodone et le tramadol (ces trois derniers médicaments nécessitent le CYP2D6 pour former leur substance active). analgésique métabolites).

Dans un essai d'interaction médicamenteuse avec le CYP2C8 mené chez des sujets sains, l'ASC de la pioglitazone a été augmentée de 46 % et les ASC de M-III et M-IV, les métabolites actifs de la pioglitazone, ont chacune diminué de 10 % lorsque la pioglitazone

était administrée en association avec une dose unique de 1 000 mg d'acétate d'abiratérone. Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe de toxicité lié à un substrat du CYP2C8 ayant une marge thérapeutique étroite. indice en cas d'utilisation concomitante. Des exemples de médicaments métabolisés par le CYP2C8 comprennent pioglitazone et répaglinide (voir section.section 4.4).

In vitro, il a été démontré que les principaux métabolites, le sulfate d'abiratérone et le sulfate d'abiratérone, inhibe le transporteur d'absorption hépatique OATP1B1 et, par conséquent, peut augmenter la concentrations de médicaments éliminés par OATP1B1. Il n'existe pas de données cliniques disponibles confirmer.confirmer transporteur basé.basé interaction.

Utiliser avec des produits connu. connu grand prolonger. prolonger QT intervalle. intervalle
Étant donné que le traitement par privation androgénique peut prolonger l'intervalle QT, la prudence est de mise lorsque administration ABIFRA avec médicinal. médicinal des produits connu. connu grand prolonger. prolonger le QT intervalle. intervalle ou médicinal. Médicinal produits capables d'induire des torsades de pointes tels que la classe IA (ex : quinidine, disopyramide) ou la classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide) médicaments antiarythmiques, méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc.

Utiliser avec Spironolactone

La spironolactone se lie au récepteur des androgènes et peut augmenter les taux d'antigène spécifique de la prostate (PSA).Utiliser avec ABIFRA est pas recommandé (voir paragraphe 5.1).

4.6 La fertilité, grossesse.grossesse et lactation

Femmes de maternité potentiel.

Il n'existe pas de données humaines sur l'utilisation de ABIFRA pendant la grossesse et ce médicament n'est pas destiné à être utilisé.imprimer femmes de maternité potentiel.

La contraception imprimer mâles et les femelles

On ne sait pas si l'abiratérone ou ses métabolites sont présents dans le sperme. Un préservatif est requis si le patient a une activité sexuelle avec une femme enceinte. Si le patient a des relations sexuelles avec une femme en âge de procréer, un préservatif est requis ainsi qu'un autre contraceptif efficace méthode. Études imprimer animaux.animaux avoir montré reproductif. reproductif toxicité. (voir section.section 5.3).

Grossesse

ABIFRA n'est pas destiné à être utilisé chez les femmes et est contre-indiqué chez les femmes qui sont ou pourraient être enceinte. enceinte (voir rubrique 4.3 et 5.3).

Allaitement maternel

ABIFRA est pas pour utiliser imprimer femmes.

La fertilité

L'acétate d'abiratérone affecte la fertilité chez les rats mâles et femelles, mais ces effets sont entièrement réversibles.(voir paragraphe 5.3).

4.7 Effets sur capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines. machines

ABIFRA a Non ou licenciable influence sur le capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines.

4.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil.profil

Dans une analyse des effets indésirables des études composites de phase 3 avec ABIFRA, les effets indésirables qui ont été observés chez ≥ 10 % des patients : œdème périphérique, hypokaliémie, hypertension, voies urinaires.infection, et l'alanine aminotransférase a augmenté et/ou l'aspartate aminotransférase a augmenté. Autre important.important négatif réactions.réactions inclure, cardiaque. cardiaque troubles hépatotoxicité, fractures, et

allégorie alvéolite.

ABIFRA peut provoquer une hypertension, une hypokaliémie et une rétention hydrique en tant qu'effet pharmacodynamique. conséquence de son mécanisme d'action. Dans les études de phase 3, anticiper les effets indésirables des minéralocorticoïdes les réactions ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par l'acétate d'abiratérone que chez les patients traités par l'acétate d'abiratérone.avec placebo : hypokaliémie 18% vs. 8%, hypertension 22% vs. 16 % et rétention d'eau (périphérique œdème) 23% vs. 17%, respectivement . Chez les patients traités par l'acétate d'abiratérone par rapport aux patients traités avec placebo: CTCAE (version 4.0) Notes 3 et 4 hypokaliémie étaient observé. observé imprimer 6% contre contre d'abord%, CTCAE (version 4.0) Une hypertension de grades 3 et 4 a été observée chez 7 % contre 5 %, et des fluides rétention (œdème périphérique) Des grades 3 et 4 ont été observés chez 1 % versus 1 % des patients, respectivement. Les réactions minéralocorticoïdes ont généralement pu être gérées médicalement avec succès. L'utilisation concomitante d'un corticostéroïde réduit l'incidence et la gravité de ces effets indésirables (voir section. section 4.4).

Tabulé liste. liste de négatif réactions. réactions

Dans les études portant sur des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique avancé qui utilisaient un analogue de la LHRH, ou avaient déjà été traités par orchidectomie, ABIFRA a été administré à la dose de 1 000 mg par jour association avec de la prednisone ou de la prednisolone à faible dose (soit 5 ou 10 mg par jour selon le indiquer).

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques et après commercialisation sont répertoriés ci-dessous par fréquence. fréquence catégorie. Fréquence catégories sont défini. défini comme suit : très commun. commun ($\geq 1/10$); commun. commun ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et pas connu. connu (fréquence ne peut pas. ne peut pas beige estimé. estimé depuis le disponible disponible données).

Dans chacun. chacun fréquence.fréquence regroupement, indésirable effets sont présenté
imprimer commande. commande de décroissant gravité.

Tableau 1 : défavorable réactions.réactions identifié imprimer clinique.clinique études et post-commercialisation

Système Organe Classe	Négatif réaction.réaction et fréquence.fréquence
Infections et infestations	très fréquent : infection des voies urinaires commun: état septique
Immunitaire système. système trouble troubles	pas connu: anaphylactique réactions.réactions
Endocrine troubles. troubles	rare: surrénal insuffisance
Métabolisme et nutrition.alimentation troubles. troubles	très fréquent : hypokaliémie commun: hypertriglycéridémie
Cardiaque troubles. troubles	fréquent : insuffisance cardiaque*, angine de poitrine,un procès fibrillation, tachycardie rare: autre arythmies pas connu: myocardique infarctus, QT prolongement (voir sections 4.4 et 4.5)
Vasculaire troubles. troubles	très commun: hypertension
Respiratoire, thoracique et médiastinaux troubles. troubles	rare: allégorie alvéolite ^a
Gastro-intestinal troubles. troubles	très fréquent : diarrhéecommun: dyspepsie
Hépatobiliaire troubles. troubles	très fréquent : alanine aminotransférase augmentée et/ou aspartate aminotransférase augmentée. augmentée rare: hépatite fulminante, aigu hépatique échec
Peau et sous-cutané tissu. tissu troubles troubles	commun: éruption cutanée
Tissu musculo-squelettique et conjonctifs troubles. troubles	rare: myopathie, rhabdomyolyse
Rénal et urinaire. urinaire troubles. troubles	commun: hématurie
Troubles généraux et site d'administration conditions.	très commun: œdème périphérique
Blessure, empoisonnement et procédures complications	commun: fractures**

* L'insuffisance cardiaque comprend également l'insuffisance cardiaque congestive, le dysfonctionnement ventriculaire gauche et la diminution de la fraction d'éjection.

** Fractures comprend l'ostéoporose et tous fractures avec le exception de pathologique fractures

^a Spontané rapports. rapports depuis post-commercialisation expérience.expérience

^b Augmentation de l'alanine aminotransférase et/ou de l'aspartate aminotransférase, y compris augmentation de l'ALT et de l'AST.augmentée et la fonction hépatique est anormale.

Les effets indésirables de grade 3 CTCAE (version 4.0) suivants sont survenus chez des patients traités par acétate d'abiratérone : hypokaliémie 5 % ; infection des voies urinaires 2 % ; alanine aminotransférase augmentée et/ou l'aspartate aminotransférase a augmenté de 4 % ; hypertension 6% ; fractures 2 % ; œdème périphérique, insuffisance cardiaque et fibrillation auriculaire 1 % chacune. CTCAE (version 4.0) Hypertriglycémie de grade 3 et une angine de poitrine est survenue chez < 1 % des patients. CTCAE (version 4.0) Infection des voies urinaires de grade 4, infection augmentation de l'alanine aminotransférase et/ou augmentation de l'aspartate aminotransférase, hypokaliémie, troubles cardiaques. échec, un procès fibrillation, et fractures s'est produit. s'est produit imprimer < d'abord% de patients. Une incidence plus élevée d'hypertension et d'hypokaliémie a été observée chez les patients hormonosensibles. population (étude 3011). Une hypertension a été rapportée chez 36,7 % des patients du groupe hormonosensible. population. population (étude 3011) par rapport grand 11,8% et 20,2% imprimer études 301 et 302, respectivement.

Une hypokaliémie a été observée chez 20,4 % des patients de la population hormonosensible (étude 3011). par rapport grand 19,2% et 14,9% imprimer 301 et 302, respectivement).

L'incidence et la gravité des événements indésirables étaient plus élevées dans le sous-groupe de patients présentant un ECOG 2 performance. statut. statut la note. la note et aussi imprimer âgé patients. patients (≥ 75 années). description de sélectionné. négatif

réactions. réactions

Cardiovasculaire réactions. réactions

Les trois études de phase 3 excluaient les patients souffrant d'hypertension non contrôlée, d'insuffisance cardiaque maladie mise en évidence par un infarctus du myocarde ou des événements thrombotiques artériels au cours des 6 derniers mois, angor sévère ou instable, ou insuffisance cardiaque de classe III ou IV de la NYHA (étude 301) ou insuffisance cardiaque de classe II à IV échec (études 3011 et 302) ou mesure de la fraction d'éjection cardiaque < 50 %. Tous les patients enregistrés (patients actifs et patients traités par placebo) ont été traités de façon concomitante par une privation d'androgènes. thérapeutique, dominée par l'utilisation d'analogues de la LHRH, associée au diabète, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et mort subite d'origine cardiaque.

L'incidence de effets indésirables cardiovasculaires dans les études de phase 3 chez les patients prenant de l'acétate d'abiratérone versus les patients prenant un placebo étaient les suivants : fibrillation auriculaire 2,6 % vs. 2,0%, tachycardie 1,9% vs. 1,0%, angine pectoral 1,7% avec. 0,8%, cardiaque. cardiaque échec 0,7% avec. 0,2%, et arythmie 0,7% avec. 0,5%.

Hépatotoxicité

Une hépatotoxicité avec des taux élevés d'ALT, d'AST et de bilirubine totale a été rapportée chez des patients traités par acétate d'abiratérone. Dans les études cliniques de phase 3, les grades d'hépatotoxicité 3 et 4 (par exemple, ALT ou AST (augmentations > 5 x LSN ou augmentations de la bilirubine > 1,5 x LSN) ont été signalées chez environ 6 % des patients. les patients qui ont reçu l'acétate d'abiratérone, généralement au cours de la première 3 mois après le début traitement. Dans l'étude 3011, une hépatotoxicité de grade 3 ou 4 a été observée chez 8,4 % des patients traités par ABIFRA. Dix patients ayant reçu ABIFRA ont été arrêtés en raison d'une hépatotoxicité ; deux avaient la 2e année hépatotoxicité, six avaient une hépatotoxicité de grade 3 et deux une hépatotoxicité de grade 4. Aucun patient n'est décédé de hépatotoxicité dans l'étude 3011. Dans les études cliniques de phase 3, les patients dont l'ALT ou l'AST de base étaient élevés étaient plus susceptibles de présenter des élévations des tests de la fonction hépatique que ceux commençant par chose valeurs. Quand élévations de soit.soit ALT ou AST > 5 X ULN, ou élévations imprimer bilirubine > 3 x LSN ont été observés, l'acétate d'abiratérone a été suspendu ou arrêté. Dans deux cas marqués des augmentations des tests de la fonction hépatique sont survenues (voir rubrique 4.4). Ces deux patients avec une ligne de base normale hépatique fonction, expérimenté ALT ou AST élévations 15 grand 40 X LSN et bilirubine élévations 2 grand 6 x LSN. À l'arrêt du traitement, la fonction hépatique des deux patients s'est normalisée. tests et un patient a été retraité sans récurrence des élévations. Dans l'étude 302, 3e ou 4e année ALT ou AST élévations étaient observé. observé imprimer 35 (6,5%) patients. patients traité avec abiratérone acétate.

Les élévations des aminotransférases se sont résolues chez tous les patients sauf 3 (2 avec de nouvelles métastases hépatiques multiples et 1 avec élévation de l'AST environ 3

semaines après la dernière dose d'acétate d'abiratérone). En phase 3 études cliniques, arrêts de traitement en raison d'augmentations des taux d'ALT et d'AST ou d'anomalies hépatiques. ont été rapportés chez 1,1 % des patients traités par l'acétate d'abiratérone et chez 0,6 % des patients traités par l'acétate d'abiratérone.avec placebo; Non décès. décès étaient signalé exigible grand hépatotoxicité événements.

Dans les essais cliniques, le risque d'hépatotoxicité a été atténué par l'exclusion des patients présentant un hépatite ou anomalies significatives des tests de la fonction hépatique. Dans l'essai 3011, les patients présentant un ALT et AST > 2,5 X LSN, bilirubine > 1,5 X LSN ou personnes présentant des symptômes actifs ou viraux hépatite ou maladie hépatique chronique; des ascites ou des troubles de la coagulation, un dysfonctionnement secondaire à un dysfonctionnement hépatique ont étéexclu. Dans l'essai 301, les patients présentant un taux initial d'ALT et d'AST $\geq 2,5 \times$ LSN en l'absence de les métastases et $> 5 \times$ LSN en présence de métastases hépatiques ont été exclues. Dans les 302 essais, les patients présentant des métastases hépatiques n'étaient pas éligibles et les patients avec une ALT et une AST de base $\geq 2,5 \times$ LSN étaient exclu. Des tests anormaux de la fonction hépatique se développant chez des patients participant à des essais cliniques ont été géré vigoureusement en exigeant l'interruption du traitement et en autorisant le retraitement seulement après le retour des tests de la fonction hépatique par rapport aux valeurs de base du patient (voir rubrique 4.2). Patients présentant des élévations d'ALT ou AST $> 20 \times$ LSN n'ont pas été retraités. La sécurité du retraitement chez ces patients est inconnue. Le mécanisme. mécanisme pour hépatotoxicité est pas compris.

Rapports de soupçonné négatif réactions.réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfique/risque du médicament. Soins de santé Les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. répertorié dans annexe V. _

4.9 Surdosage

humain expérience.expérience de surdose avec ABIFRA est limité.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. En cas de surdosage, l'administration doit être suspendue et mesures générales de soutien entreprises, y compris la surveillance des arythmies, de l'hypokaliémie et de l'œdème et symptômes de rétention de fluide. La fonction hépatique doit être évaluée.

5. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

5.1 Pharmacodynamique propriétés. propriétés

Groupe pharmacothérapeutique : traitement endocrinien, autres antagonistes hormonaux et agents apparentés, ATCcode: L02BX03

Mécanisme de action.action

L'acétate d'abiraténone (ABIFRA) est converti *in vivo* en abiraténone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. plus précisément, l'abiraténone inhibe sélectivement l'enzyme 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17). CeL'enzyme est exprimée et est nécessaire à la biosynthèse des androgènes dans les systèmes testiculaire, surrénalien et prostatique. tissus tumoraux. Le CYP17 catalyse la conversion de la prégnénolone et de la progestérone en testostérone précurseurs, DHEA et androstènedione, respectivement, par 17 α -hydroxylation et clivage du Liaison C17,20. L'inhibition du CYP17 entraîne également une augmentation de la production de minéralocorticoïdes par les surrénales. (voir paragraphe 4.4).

Le carcinome prostatique sensible aux androgènes répond à un traitement qui réduit les niveaux d'androgènes. Les thérapies de privation androgénique, telles que le traitement par analogues de la LHRH ou l'orchidectomie, diminuentproduction d'androgènes dans les testicules mais n'affectent pas la production d'androgènes par les surrénales ou dans les tumeur. Le traitement par ABIFRA réduit le sérum de testostérone à des niveaux indétectables (en utilisant commercial. commercial analyses) quand donné.donné avec LHRH analogues (ou orchidectomie).

Pharmacodynamique effets

ABIFRA réduit la testostérone sérique et les autres androgènes à des niveaux inférieurs à ceux atteints par leutilisation d'analogues de la LHRH seuls ou par orchidectomie. Ceci résulte de l'inhibition sélective du Enzyme CYP17 nécessaire à la biosynthèse des androgènes. Le PSA sert de biomarqueur chez les patients atteints cancer de la prostate.

Dans une étude clinique de phase 3 menée auprès de patients ayant échoué à une chimiothérapie antérieure avec des taxanes, 38 % des patients traités par l'acétate d'abiraténone, contre 10 % des patients traités par placebo, avaient au moins un 50% déclin. déclin depuis ligne de base. imprimer Message d'intérêt public les niveaux.

Clinique efficacité et sécurité

L'efficacité a été établie dans trois études cliniques multicentriques randomisées de phase 3, contrôlées par placebo. (études 3011, 302 et 301) de patients atteints de mHSPC et de mCRPC. L'étude 3011 a recruté des patients qui ont été nouvellement diagnostiqués (dans les 3 mois suivant la randomisation) mHSPC et avaient un pronostic à haut risque facteurs. Un pronostic à haut risque a été défini comme ayant au moins 2 des 3 facteurs de risque suivants : (1) Score de Gleason ≥ 8 ; (2) présence de 3 lésions ou plus à la scintigraphie osseuse ; (3) présence de données mesurables métastases viscérales (à l'exclusion de la maladie des ganglions lymphatiques). Dans le bras actif, ABIFRA a été administré à un rythmedose de 1 000 mg par jour en association avec une faible dose de prednisone 5 mg une fois par jour en plus de l'ADT (agoniste de la LHRH ou orchidectomie), qui était le traitement standard. Patients du bras témoin ont reçu de l'ADT et des placebos pour ABIFRA et la prednisone. L'étude 302 a recruté des naïfs de docétaxel patients; patients; alors que, étudier.étudier 301 inscrit patients. patients OMS avait reçu avant docétaxel. Les patients étaient en utilisant un analogue de la LHRH ou ont déjà été traités par orchidectomie. Dans le bras de traitement actif, ABIFRA a été administré à la dose de 1 000 mg par jour en association avec de la prednisone à faible dose ou prednisolone 5 mg deux fois par jour. Les patients témoins ont reçu un placebo et de la prednisone à faible dose ou prednisolone 5 mg deux fois par jour.

Les modifications de la concentration sérique de PSA ne prédisent pas toujours, indépendamment, le bénéfice clinique. Donc, dans toutes les études, il a été recommandé que les patients continuent à suivre leurs traitements à l'étude jusqu'à ce que cesser critères.critères étaient rencontré comme spécifié. spécifié ci-dessous pour chaque étudier.étudier.

Dans toutes les études, l'utilisation de la spironolactone n'était pas autorisée car la spironolactone se lie au récepteur des androgènes et peut augmenter les niveaux de potassium. Message d'intérêt public les niveaux.

Étude 3011 (les patients avec nouvellement. nouveau diagnostiqué haut risque mHSPC)

Dans l'étude 3011 (n = 1 199), l'âge médian des patients inscrits était de 67 ans. Le nombre de patients traités par ABIFRA par groupe racial était de race blanche 832 (69,4 %), asiatique 246 (20,5 %), noir ou Afro-Américains 25 (2,1 %), autres 80 (6,7 %), inconnus/non signalés 13 (1,1 %) et Indiens d'Amérique ou Alaska Native 3 (0,3 %). L'indice de performance ECOG était de 0 ou 1 pour 97 % des patients. Les patients avec métastases cérébrales connues, hypertension non contrôlée, maladie cardiaque importante ou NYHA Classe II- L'insuffisance cardiaque IV a été exclue. Patients ayant déjà été traités par pharmacothérapie, radiothérapie le traitement ou la chirurgie pour le cancer de la prostate métastatique ont été exclus, à l'exception d'une durée maximale de 3 mois d'ADT ou 1 cure de radiothérapie palliative ou de thérapie chirurgicale pour traiter les symptômes résultant de maladie métabolique. Les co-critères principaux d'efficacité étaient la survie globale (SG) et les résultats radiologiques. survie sans progression (rPFS). Le score médian de douleur de base, tel que mesuré par le Brief Pain L'inventaire abrégé (BPI-SF) était de 2,0 dans les groupes de traitement et placebo. En plus de mesures du critère d'évaluation principal principal, le bénéfice a également été évalué en utilisant le délai jusqu'à l'événement d'origine osseuse (SRE), délai avant le traitement ultérieur du cancer de la prostate, délai avant le début de la chimiothérapie, délai jusqu'à la douleur progression et le temps nécessaire à la progression du PSA. Traitement poursuivi jusqu'à progression de la maladie, arrêt de consentement le occurrence. occurrence de inacceptable toxicité ou la mort. la mort.

La survie sans progression radiographique a été définie comme le temps écoulé entre la randomisation et la survenue de progression radiographique ou de décès quelle qu'en soit la cause. Évolution radiographique incluse par scintigraphie osseuse (selon PCWG2 modifié)

ou progression des lésions des tissus mous par tomодensitométrie ou IRM (selon grand RECISTER 1.1).

UN significatif.significatif différence.différence imprimer rPFS entre.entre traitement.traitement groupes.groupe était observé. observé (voir Tableau 2 et Chiffre d'abord).

Tableau 2 : Survie sans progression radiographique – Analyse stratifiée ; Population en intention de traiter(Étude PCR3011)

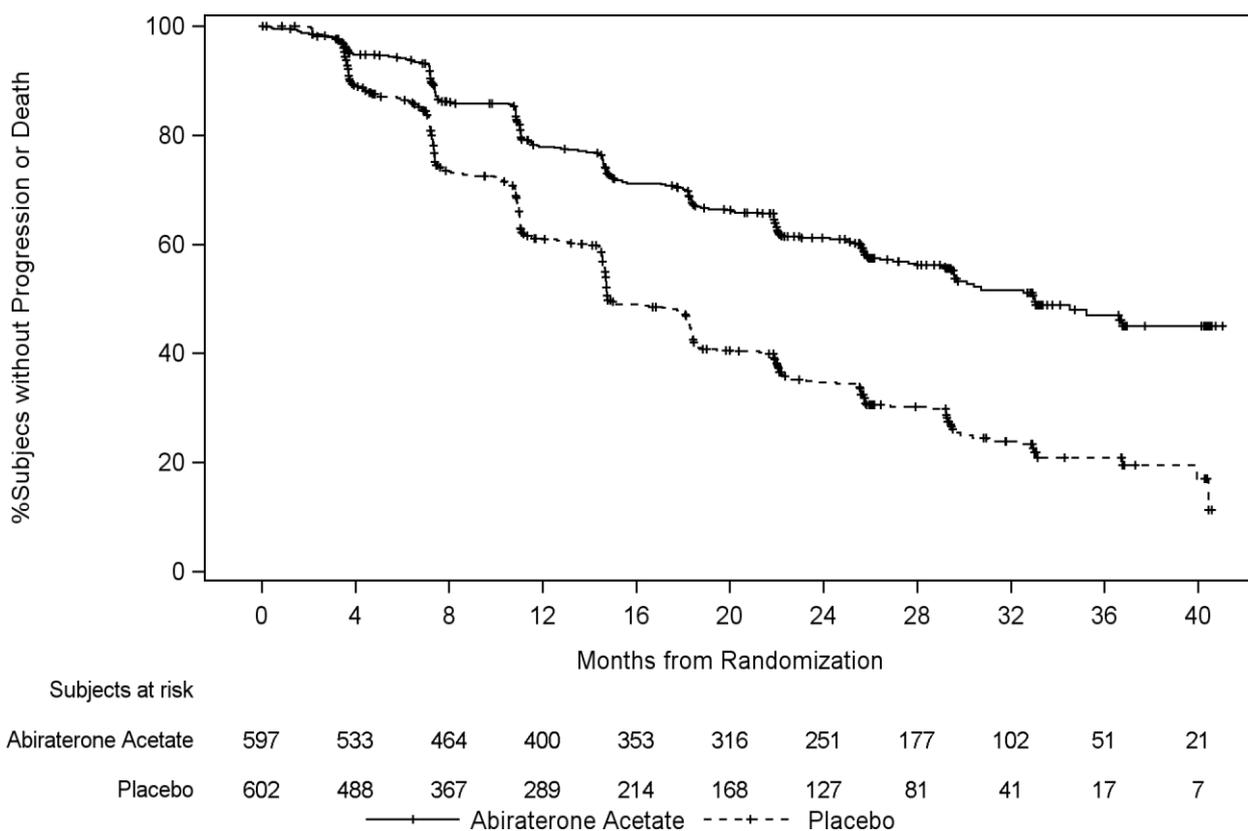
	AA-P	Placebo
Sujets randomisé	597	602
Événement	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Censuré	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Délai avant l'événement (mois) Médian (95 % Gamme	33.02 (29.57, NE) (0,0+, 41,0+)	14.78 (14h69, 18.27) (0,0+, 40,6+)
p valeur ^{un}	< 0,0001	
danger ratio (IC à 95	0,466 (0,394, 0,550)	

Remarque : += observation censurée, NE=non estimable. L'évolution radiographique et le décès sont pris en compte dans la définition de l'événement rPFS. AA-P= sujets OMS reçu acétate d'abiratérone et prednisone.

^{un} p valeur. valeur est depuis un log-rank test stratifié par ECOG PS score. score (0/1 ou 2) et viscéral lésion. lésion (absent ou présent).

^b Danger rapport. rapport est depuis stratifié proportionnel dangers. modèle. danger rapport. rapport <1 faveurs AA-P.

Chiffre 1 : Kaplan-Meier Parcelle de Radiographies Sans progression Survie; Intention de traiter Population (Étude PCR3011)



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

Tableau 3 : Survie globale des patients traités par ABIFRA ou par placebo dans l'étude PCR3011 (Intention de traiter Analyse)

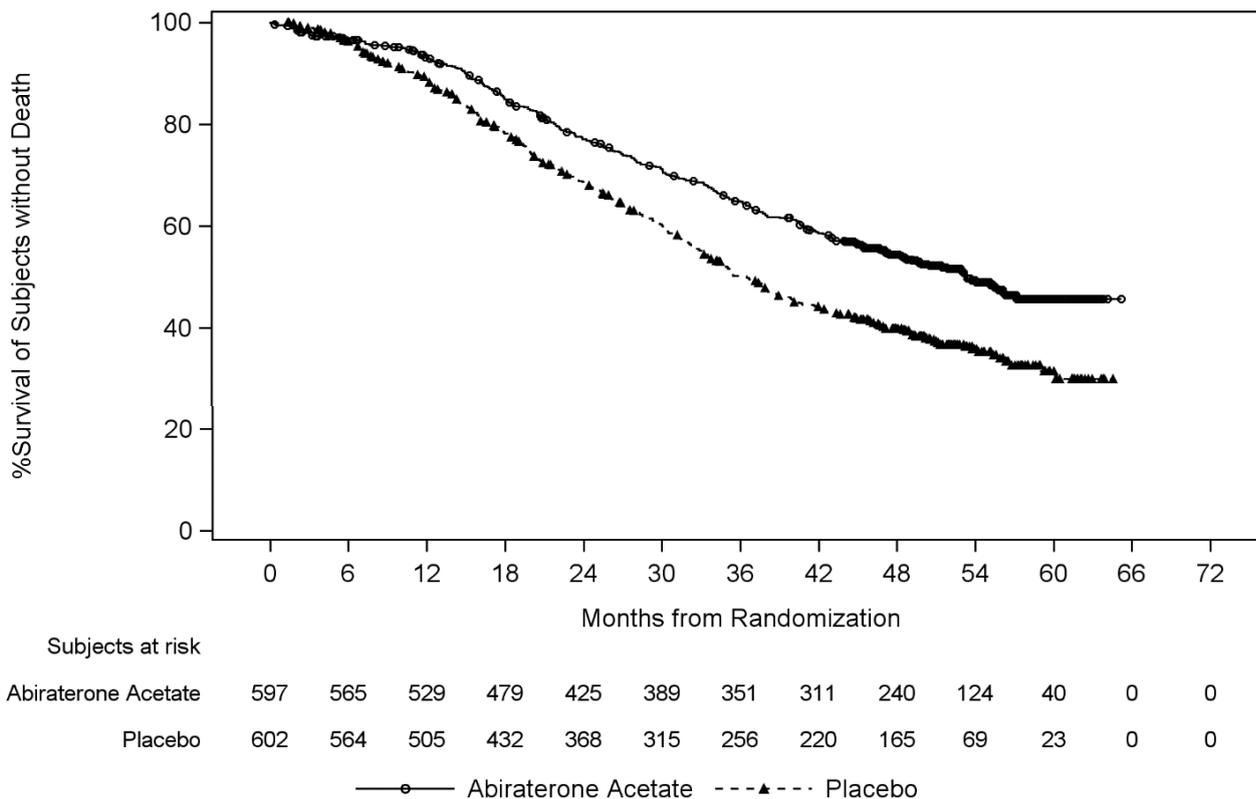
Dans l'ensemble Survie	ABIFRA avec Prednisone (N = 597)	Placebos (N=602)
Décès (%)	275 (quarante-six%)	343 (57%)
Médian survie (m)	53,3	36,5
(95 % CI)	(48,2, NE)	(33,5, 40,0)
danger ratio (IC à 95 %)	0,66 (0,56, 0,78)	

NE=Pas estimable

¹ Le rapport de risque est dérivé d'un modèle de risques proportionnels stratifiés. Rapport de risque \approx 1 en faveur de ABIFRA avec prednisone.

Chiffre 2 : Kaplan-Meier Parcelle de Dans l'ensemble Survie; Intention de traiter Population Imprimer

Étude PCR3011 Analyse



Les analyses de sous-groupes sont systématiquement en faveur du traitement par ABIFRA. L'effet du traitement de l'AA-P sur la rPFSet la SG dans les sous-groupes prédéfinis étaient favorables et cohérentes avec l'étude globale population, à l'exception du sous-groupe de score ECOG de 2 où aucune tendance au bénéfice n'a été observée, cependant le petit petit échantillon.échantillon taille (n = 40) limites.limites dessin.dessin n'importe quel. n'importe quel significatif conclusion.

Outre les améliorations observées en termes de survie globale et de SSPr, des bénéfices ont été démontrés pour ABIFRA avec. placebo traitement.traitement imprimer tous défini prospectivement secondaire.secondaire points finaux.

Étude 302 (chimiothérapie naïf les patients)

Cette étude a recruté des patients naïfs de chimiothérapie, asymptomatiques ou légèrement symptomatiques et pour lesquels la chimiothérapie n'a pas encore été analysée. Un score de 0-1 au Brief Pain Inventory-ShortLa pire douleur de la forme (BPI-SF) au cours des

dernières 24 heures était considérée comme neutre et un score de 2-3 était considéré doucement symptôme.

Dans l'étude 302 (n = 1 088), l'âge médian des patients inclus était de 71 ans pour les patients traités par ABIFRA plus prednisone ou prednisolone et 70 ans pour les patients traités par placebo plus prednisone ou prednisolone. Le nombre de patients traités par ABIFRA par groupe racial était Caucasiens 520 (95,4 %), Noirs 15 (2,8 %), Asiatiques 4 (0,7 %) et autres 6 (1,1 %). L'indice de performance de l'Oncology Group (ECOG) était de 0 pour 76 % des patients et de 1 pour 24 % des patients les deux bras. Cinquante pour cent des patients présentaient uniquement des métastases osseuses, et 31 % supplémentaires avaient des métastases osseuses et des métastases des tissus mous ou des ganglions lymphatiques et 19 % des patients n'avaient que des tissus mous ou des ganglions lymphatiques métastases. Les patients présentant des métastases viscérales ont été exclus. Les co-critères principaux d'efficacité étaient survie globale et survie sans progression radiographique (rPFS). En plus de la mesure des critères d'évaluation, le bénéfice a également été évalué en utilisant le délai avant la consommation d'opiacés pour le traitement de la douleur cancéreuse, le délai avant l'initiation de chimiothérapie cytotoxique, le délai jusqu'à une détérioration du score de performance ECOG de ≥ 1 point et le délai jusqu'à Message d'intérêt public progression basé sur Prostate Cancer Fonctionnement Groupe-2 (GTPC2) critères. Étude traitements ont été arrêtés au moment d'une progression clinique sans équivoque. Les traitements peuvent également être cessés à tout moment de confirmé radiographique progression à la discrétion de l'enquêteur.

La survie sans progression radiographique (rPFS) a été évaluée à l'aide d'études d'imagerie séquentielle comme défini par GTCP2 critères (pour os. os lésions) et modifié. Réponse Évaluation Critères Imprimer Solide Critères Tumeurs (RECIST) (pour les lésions des tissus mous). Analyse de la rPFS utilisée et examinée de manière centralisée radiographique évaluation de progression.

Abiratéronne 250 mg

Lors de l'analyse rPFS prévue, il y a eu 401 événements, 150 (28 %) des patients traités par ABIFRA et 251 (46 %) des patients traités par placebo présentaient des signes radiographiques de progression ou étaient décédés. Une différence significative de différence d'imprimer rPFS entre les groupes de traitement était observée (voir Tableau 4 et Chiffre 3).

Tableau 4 : Étude 302 : Survie sans progression radiographique des patients traités par l'un ou l'autre ABIFRA ou placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone plus LHRHanalogues ou avant orchidectomie

	ABIFRA(N = 546)	Placebo (N = 542)
Radiographies Survie sans progression(rPFS)		
Progression ou décès	150 (28%)	251 (quarante-six%)
rPFS médiane en mois (95 % CI)	Non atteint (11,66 ; NE)	8.3 (8.12; 8.54)
valeur p*	< 0,0001	
danger rapport** (95 % IC)	0,425 (0,347 ; 0,522)	

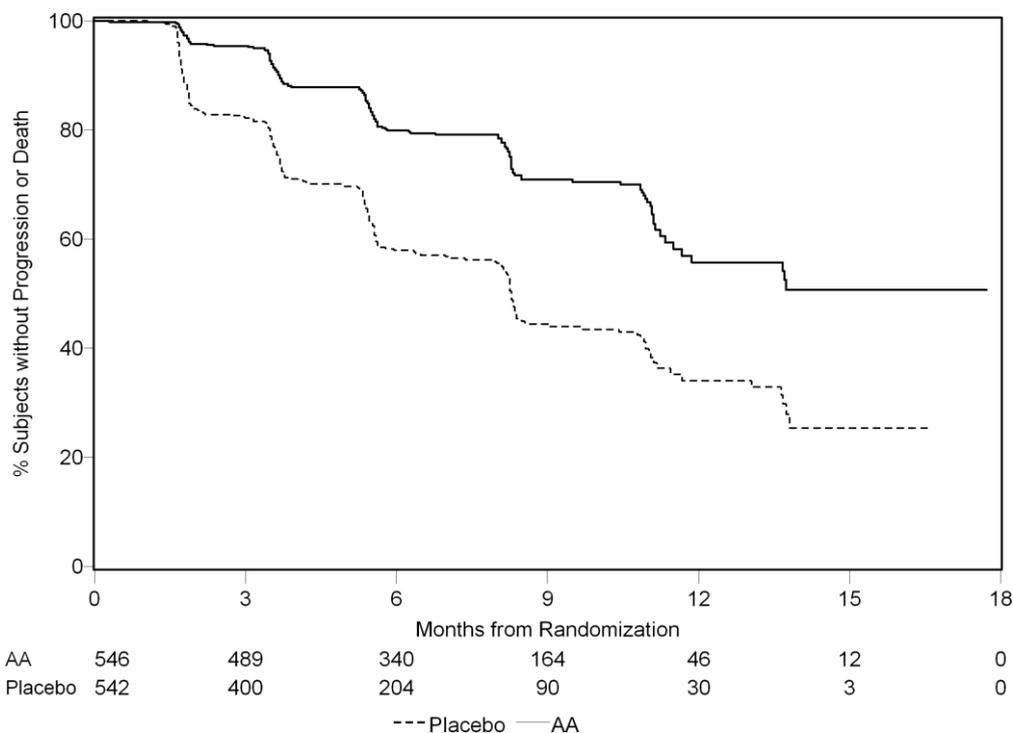
NE = Pas estimé. estimé

* valeur p est dérivé depuis un log-rank test stratifié par ligne de base. Score ECOG (0 ou 1)

** danger rapport. rapport < d'abord faveurs ABIFRA

Chiffre 3 : Courbes de Kaplan Meier de survie sans progression radiographique chez les patients traités avec ABIFRA ou un placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone plus LHRH analogues ou avant orchidectomie

Abiratérone 250 mg



AA = ABIFRA

Cependant, les données sur les sujets ont continué à être collectées jusqu'à la date de la deuxième analyse intermédiaire de survie globale (OS). L'examen radiographique de la SSPr réalisé par l'investigateur à titre de suivi de sensibilité est présenté dans le Tableau 5 et le Chiffre 4.

Six cent sept (607) sujets ont présenté une progression radiographique ou sont décédés : 271 (50 %) dans le groupe abiratérone acétate et 336 (62%) dans le groupe placebo. Le traitement avec abiratérone acétate

diminué le risque de radiographique progression ou la mort. la mort par 47% par rapport avec placebo

(HR = 0,530 ; IC 95 % : [0,451 ; 0,623], p < 0,0001). La SSPr médiane était de 16,5 mois dans leabiratérone acétate groupe. groupe et 8.3 mois mois imprimer le placebo groupe.

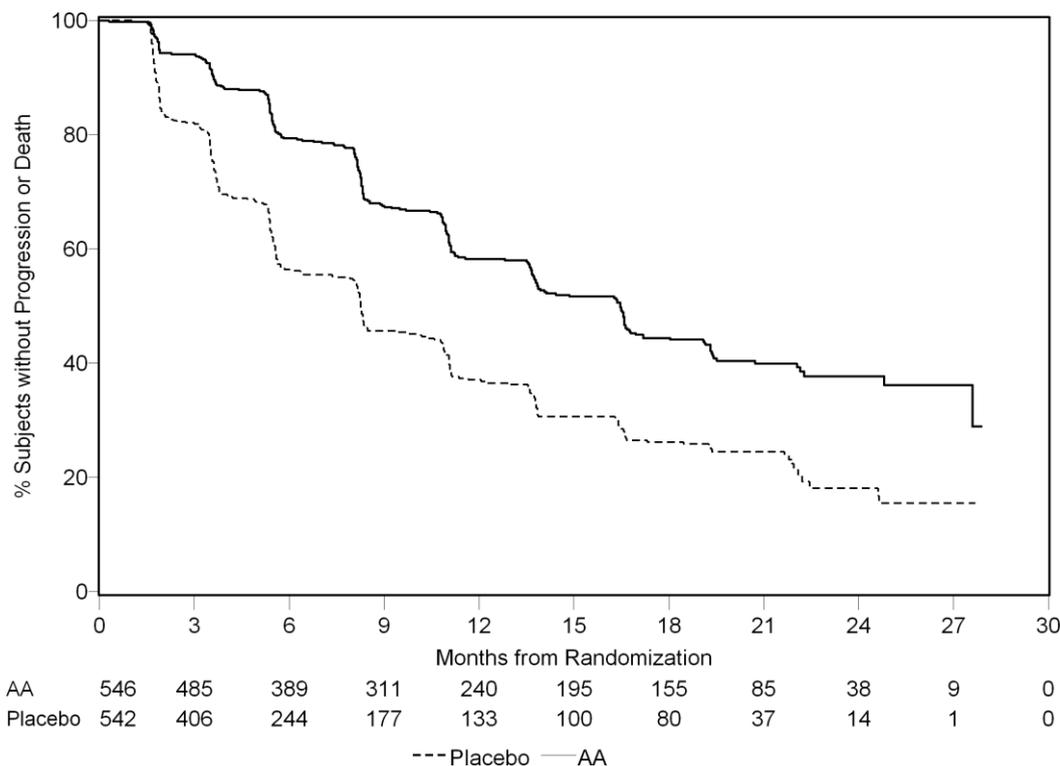
Tableau 5 : Etude 302 : Survie sans progression radiographique des patients traités soit parABIFRA ou placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone plus LHRHanalogues ou orchidectomie antérieure (lors de la deuxième analyse intermédiaire de OS-Investigator Revoir)

	ABIFRA(N = 546)	Placebo (N = 542)
Radiographies Survie sans progression(rPFS)		
Progression ou décès	271 (50%)	336 (62%)
rPFS médiane en mois (95 % CI)	16,5 (13h80 ; 16.79)	8.3 (8h05; 9.43)
valeur p*	< 0,0001	
Taux de dangerosité** (95 % CI)	0,530 (0,451 ; 0,623)	

* valeur p est dérivé depuis un log-rank test stratifié par ligne de base. Score ECOG (0 ou 1)

** danger rapport. rapport < d'abord faveurs ABIFRA

Chiffre 4 : Courbes de Kaplan Meier de survie sans progression radiographique chez les patients traités avec ABIFRA ou un placebo en association avec la prednisone ou la prednisolone plus LHRH analogues ou avant orchidectomie (À seconde seconde intérimaire.intérimaire analyse analyse de OS-Enquêteur Revoir)



AA = ABIFRA

Une analyse intermédiaire (IA) planifiée pour la SG a été réalisée après l'observation de 333 décès. L'étude a été l'aveugle a été levé en fonction de l'ampleur du bénéfice clinique observé et les patients du groupe placebo ont été proposé un traitement par ABIFRA. La survie globale était plus longue pour ABIFRA que pour le placebo, avec un réduction du risque de décès (HR = 0,752 ; IC 95 % : [0,606 ; 0,934], p = 0,0097), mais la SG n'était pas mature et les résultats intermédiaires ne respectaient pas la limite d'arrêt prédéfinie pour la signification statistique (voir Tableau 4). Survie a continué grand beige suivi. suivi après ce IA.

L'analyse finale prévue pour la SG a été réalisée après l'observation de 741 décès (suivi médian des 49 mois). Soixante-cinq pour cent (354 sur 546) des patients traités par ABIFRA, contre 71 % (387 sur 542) des patients traités par placebo étaient décédés. Un avantage notable et significatif du système d'exploitation en faveur de le Traité avec ABIFRA groupe. groupe était manifestation avec un 19,4% réduction.réduction imprimer risque de la mort. la mort (HR = 0,806 ; IC 95 % : [0,697 ; 0,931], p = 0,0033) et une amélioration de la SG médiane de 4,4 mois (ABIFRA 34,7 mois, placebo 30,3 mois) (voir Tableau 6 et Figure 5). Cette amélioration a été démontré même si 44 % des patients du bras placebo ont reçu ABIFRA, comme par la suite thérapie.

Tableau 6 : Étude 302 : Survie globale des patients traités soit par ABIFRA, soit par placebo association avec la prednisone ou la prednisolone plus des analogues de la LHRH ou un traitement antérieur orchidectomie

	ABIFRA (N = 546)	Placebo (N = 542)
Intérimaire survie. survie analyse analyse		
Décès (%)	147 (27%)	186 (34%)
Survie médiane (mois)	Non atteint	27.2 (25,95 ; NE)
(95 % CI)	(NE; NE)	
Valeur p* danger rapport** (95 % IC)	0,0097 0,752 (0,606 ; 0,934)	
Final survie. survie analyse analyse		
Décès	354 (65%)	387 (71%)
Survie globale médiane en mois (95 % CI)	34,7 (32,7 ; 36,8)	30,3 (28,7 ; 33.3)

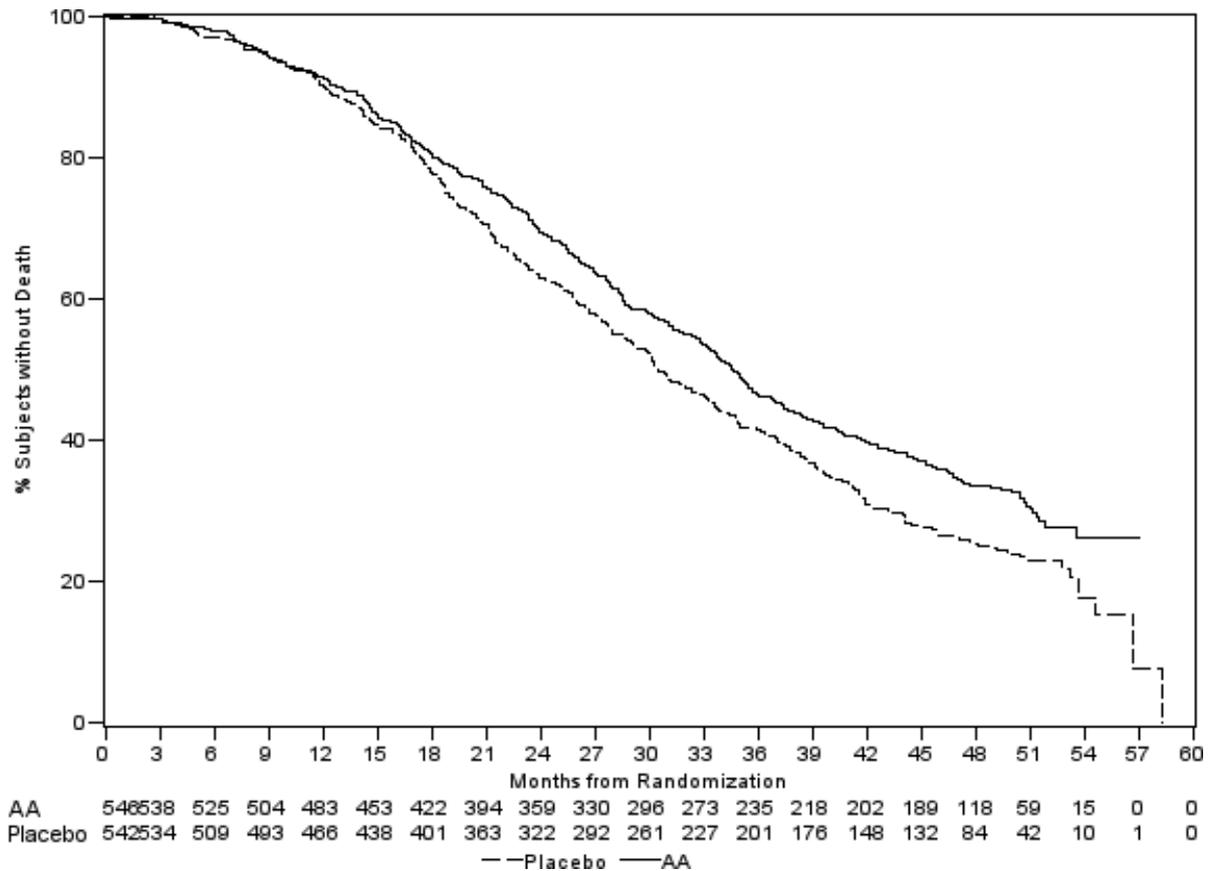
Valeur p*	0,0033
danger rapport** (95 % IC)	0,806 (0,697 ; 0,931)

NE = Pas Estimé

* valeur p est dérivé depuis un test de log-rank stratifié par ECOG de base scores (0 ou 1)

** danger rapport. rapport < d'abord faveurs ABIFRA

Chiffre 5 : Courbes de survie de Kaplan Meier des patients traités soit par ABIFRA, soit par placebo association avec la prednisone ou la prednisolone plus des analogues de la LHRH ou un traitement antérieur orchectomie, finale. finale analyse analyse



AA = ABIFRA

Outre les améliorations observées en termes de survie globale et de SSPr, des bénéfices ont été démontrés pour ABIFRA avec placebo traitement. traitement imprimer tous secondaire. secondaire point de terminaison. point de terminaison mesures comme suit :

Temps grand Message d'intérêt public progression basé. basé sur GTCP2 critères: Le médiane. médiane temps temps grand Message d'intérêt public progression était 11.1 mois mois pour patients. patients recevoir ABIFRA et 5.6 mois mois pour patients. patients recevoir placebo

(HR = 0,488 ; IC 95 % : [0,420 ; 0,568], $p < 0,0001$). Le temps nécessaire à la progression du PSA était d'environ doublé avec le traitement ABIFRA (HR = 0,488). La proportion de sujets avec un PSA confirmé la réponse a été plus importante dans le groupe ABIFRA que dans le groupe placebo (62 % contre 24 % ; $p < 0,0001$). Imprimersujets présentant une maladie mesurable des tissus mous, un nombre significativement accru de lésions complètes et partiellestumeur réponses.réponses étaient vu. vu avec ABIFRA traitement.

Délai avant la consommation d'opiacés pour le traitement des douleurs cancéreuses : délai médian avant la consommation d'opiacés pour le traitement des douleurs liées au cancer de la prostate à l'époque de l'analyse finale était de 33,4 mois pour les patients recevant ABIFRA et de 23,4 mois pour les patients recevoir placebo (HEURE = 0,721 ; 95% CI : [0,614 ; 0,846], $p < 0,0001$).

Délai avant le début de la chimiothérapie cytotoxique : délai médian avant le début de la chimiothérapie cytotoxiqueétait 25.2 mois mois pour patients. patients recevoir ABIFRA et 16,8 mois mois pour patients. patients recevoir placebo (HEURE = 0,580 ; 95% CI : [0,487 ; 0,691], $p < 0,0001$).

Délai jusqu'à une détérioration du score de performance ECOG de ≥ 1 point : le délai médian jusqu'à une détérioration du score de performance ECOG.ECOG performance. score. score par ≥ 1 indiquer était 12.3 mois mois pour patients. patients recevoir ABIFRA et 10.9 mois mois pour patients. patients recevoir placebo (HEURE = 0,821 ; 95% CI : [0,714 ; 0,943], $p = 0,0053$).

Les critères d'évaluation suivants de l'étude démontrent un avantage significatif en faveur de ABIFRAtraitement:

Réponse objective : la réponse objective a été définie comme la proportion de sujets ayant des la maladie obtient une réponse complète ou partielle selon les critères RECIST (nœud lymphatique de base la taille devait être ≥ 2 cm pour être considérée comme une lésion cible). La proportion de sujets avec La maladie mesurable au départ ayant eu une réponse objective était de 36 % dans le groupe ABIFRA et 16% imprimer le placebo groupe. groupe ($p < 0,0001$).

Douleur : le traitement par ABIFRA a réduit de manière significative le risque de progression de l'intensité moyenne de la douleur de 18 % par rapport au placebo ($p = 0,0490$). Le délai médian jusqu'à progression était de 26,7 mois dans le ABIFRA groupe. groupe et 18.4 mois mois imprimer le placebo groupe.

Délai avant détérioration du score FACT-P (score total) : le traitement par ABIFRA a diminué le risque de Détérioration FACT-P (Total Score) de 22 % par rapport au placebo ($p = 0,0028$). L'heure médiane arriva la détérioration du FACT-P (Total Score) a été de 12,7 mois dans le groupe ABIFRA et de 8,3 mois dans le groupe placebo groupe.

Étude 301 (les patients OMS avait reçu avant chimiothérapie)

L'étude 301 a porté sur des patients ayant déjà reçu du docétaxel. Les patients n'étaient pas tenus de montrer Progression de la maladie sous docétaxel, car la toxicité de cette chimiothérapie pourrait avoir conduit à son arrêt. Les patients ont été maintenus sous les traitements de l'étude jusqu'à ce qu'il y ait une progression du PSA (confirmé 25 % augmentation par rapport à la ligne de base/nadir du patient) ainsi que la progression radiographique définie dans le protocole et symptômes ou progression clinique. Patients ayant déjà reçu un traitement au kétoconazole pour le cancer de la prostate étaient exclu depuis ce étudier.étudier. Le primaire.primaire efficacité point de terminaison.point de terminaison était dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.

L'âge médian des patients inscrits était de 69 ans (extrêmes 39-95). Le nombre de patients traités par ABIFRA par groupe racial était de race blanche 737 (93,2 %), noire 28 (3,5 %), asiatique 11 (1,4 %) et autres 14.(1,8%). Onze pour cent des patients inscrits avaient un

score de performance ECOG de 2 ; 70% avaient preuve radiographique de la progression de la maladie avec ou sans progression du PSA ; 70% en avaient reçu un chimiothérapie cytotoxique antérieure et 30 % en ont reçu deux. Des métastases hépatiques étaient présentes chez 11 % des patients traité avec ABIFRA.

Dans une analyse planifiée menée après avoir observé 552 décès, 42 % (333 sur 797) des patients traités avec ABIFRA, contre 55 % (219 sur 398) des patients traités par placebo, sont décédés. Une amélioration significative de la survie globale médiane a été observée chez les patients traités par ABIFRA (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Survie globale des patients traités soit par ABIFRA, soit par placebo association avec la prednisone ou la prednisolone plus des analogues de la LHRH ou un traitement antérieur orchidectomie

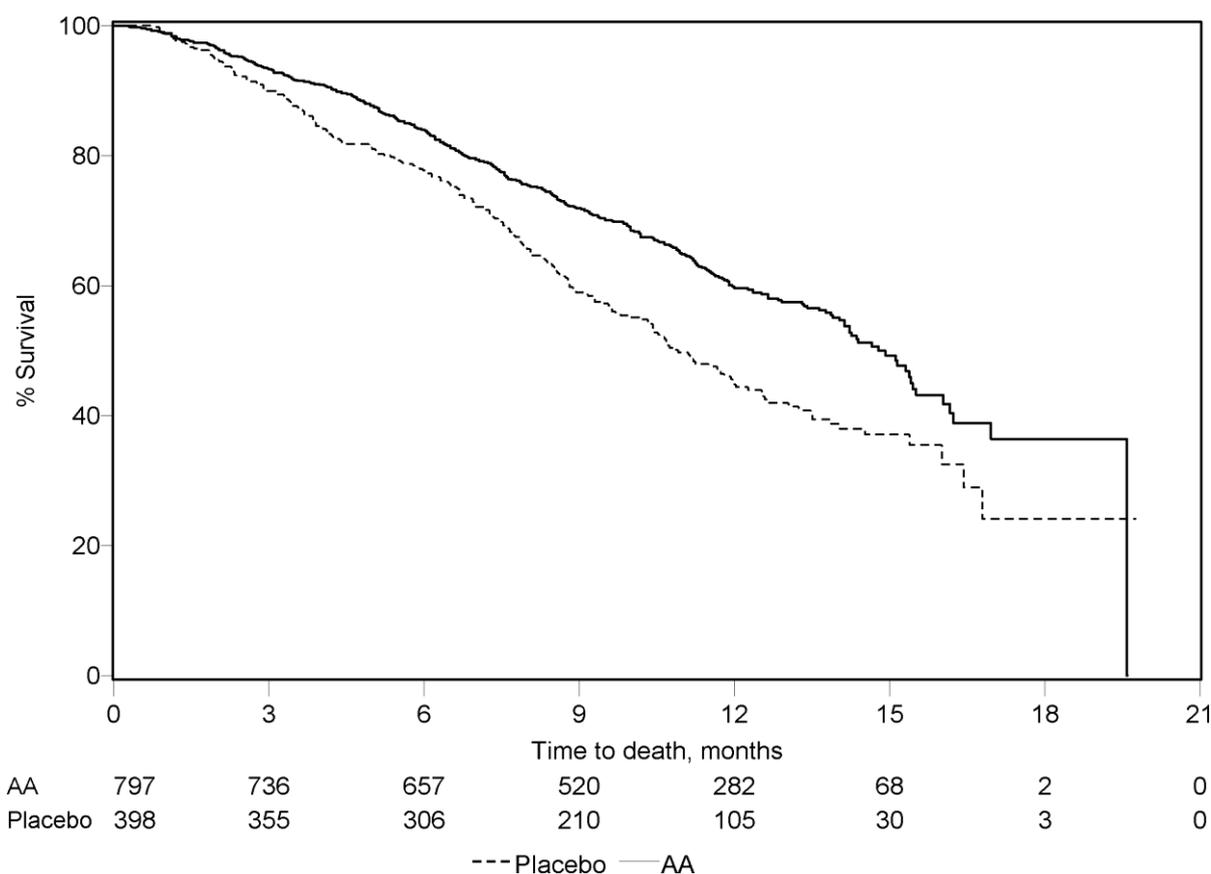
	ABIFRA (N = 797)	Placebo (N = 398)
Primaire Survie Analyse		
Décès (%)	333 (42%)	219 (55%)
Médian survie (mois) (95 % CI)	14,8 (14,1 ; 15,4)	10,9 (10,2 ; 12,0)
valeur p ^a danger rapport (95 % CI)		< 0,0001 0,646 (0,543 ; 0,768)
Mis à jour Survie Analyse		
Décès (%)	501 (63%)	274 (69%)
Survie médiane (mois) (95 % CI)	15,8 (14,8 ; 17,0)	11,2 (10,4 ; 13,1)

danger rapport. rapport (95 % IC)^b 0,740 (0,638 ; 0,859)

- ^a La valeur p est dérivée d'un test de log-rank stratifié par le score de l'état de performance ECOG (0-1 contre 2), le score de douleur (absente contre 2).présent), le nombre de schémas de chimiothérapie antérieurs (1 contre 2) et le type de progression de la maladie (PSA uniquement vs. radiographique).
- ^b danger rapport. rapport est dérivé depuis un stratifié proportionnel dangers. modèle. danger rapport. rapport < 1 faveurs ABIFRA

À tous les moments d'évaluation après les premiers mois de traitement, une proportion plus élevée de patientstraités par ABIFRA restent en vie, par rapport à la proportion de patients traités par placebo(voir Figure 6).

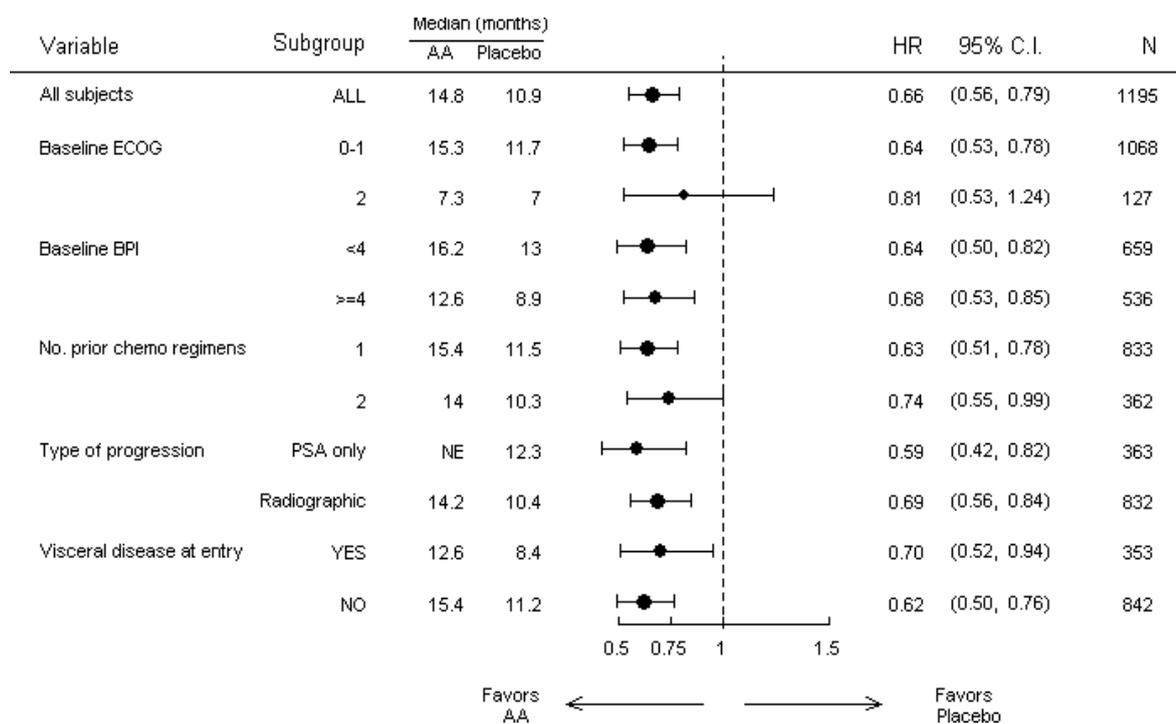
Chiffre 6 : Courbes de survie de Kaplan Meier des patients traités soit par ABIFRA, soit par placeboassociation avec la prednisone ou la prednisolone plus des analogues de la LHRH ou un traitement antérieur orchidectomie



AA = ABIFRA

Les analyses de survie des sous-groupes ont montré un bénéfice constant en termes de survie pour le traitement par ABIFRA (voir Chiffre 7).

Chiffre 7 : Globalement survie. survie par sous-groupe : danger rapport. rapport et 95% confiance intervalle. intervalle



AA = ABIFRA ; BPI = Bref inventaire de la douleur ; IC = intervalle de confiance ; ECOG = Groupe coopératif d'oncologie de l'Est performance score; score; RH = Taux de dangerosité; NE = non évaluable

En plus de l'amélioration observée de la survie globale, tous les critères d'évaluation secondaires de l'étude étaient en faveur ABIFRA et étaient soudainement significatif. significatif après ajustement pour multiple. multiple test. test comme suit :

Les patients recevoir ABIFRA manifestation un significatif plus haut total. total Message d'intérêt public réponse. réponse taux. taux (défini comme un ≥ 50% réduction. réduction depuis ligne de base), par rapport avec patients. patients recevoir placebo 38% avec. dix%, p < 0,0001.

Le médiane. médiane temps temps grand Message d'intérêt public progression était 10.2

mois mois pour patients. patients traité avec ABIFRA et 6.6 mois mois pour patients. patients traité avec placebo (HEURE = 0,580 ; 95% CI : [0,462 ; 0,728], $p < 0,0001$).

La survie médiane sans progression radiographique était de 5,6 mois pour les patients traités par ABIFRA. et 3.6 mois mois pour patients. patients OMS reçu placebo (HEURE = 0,673 ; 95% CI : [0,585 ; 0,776], $p < 0,0001$).

Douleur

La proportion de patients bénéficiant de soins palliatifs à la douleur était significativement plus élevée dans l'étude ABIFRA. groupe que dans le groupe placebo (44 % contre 27 %, $p = 0,0002$). Un intervenant pour les soins palliatifs à la douleur a été défini comme un patient ayant ressenti une réduction d'au moins 30 % par rapport à la valeur initiale de la pire douleur du BPI-SF intensité. intensité score. score sur le dernier. dernier 24 heures sans n'importe quel. n'importe quel augmenter. augmenter imprimer analgésique usage score. score observé. observé à

deux évaluations consécutives à quatre semaines d'intervalle. Seuls les patients présentant un score de douleur initial ≥ 4 et à moins un après la ligne de base douleur. douleur score. score étaient analysé (N = 512) pour douleur. douleur palliatif.

Une proportion plus faible de patients traités par ABIFRA ont vu leur douleur progresser par rapport aux patients prenant Placebo à 6 (22 % contre 28 %), 12 (30 % contre 38 %) et 18 mois (35 % contre 46 %). La progression de la douleur était définie comme une augmentation par rapport à la valeur initiale de ≥ 30 % du pire score d'intensité de la douleur BPI-SF au cours de la période 24 heures précédentes sans diminution du score d'utilisation d'analgésiques observée lors de deux visites consécutives, ou une augmentation ≥ 30 % du score d'utilisation d'analgésiques observée lors de deux visites consécutives. Le temps de faire mal la progression au 25^e centile a été de 7,4 mois dans le groupe ABIFRA, contre 4,7 mois dans le groupe placebo groupe.

Lié au squelette événements. événements

Une proportion plus faible de patients du groupe ABIFRA ont présenté des événements liés au squelette par rapport au groupe Groupe placebo à 6 mois (18 % contre 28 %), 12 mois (30 % contre 40 %) et 18 mois (35 % contre 40 %). Le délai jusqu'au premier événement lié au squelette au 25^e percentile dans le groupe ABIFRA était deux fois supérieur à celui du groupe ABIFRA.groupe témoin à 9,9 mois contre 4,9 mois. Un événement lié au squelette a été défini comme une pathologie fracture spinal cordon. cordon compression palliatif rayonnement. grand os, ou Chirurgie grand os.os.

Pédiatrique population.population

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec ABIFRA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte d'un cancer de la prostate avancé. Voir la section 4.2 pour informations.informations sur pédiatrique utiliser.

5.2 Pharmacocinétique propriétés. propriétés

Après l'administration d'acétate d'abiratérone, la pharmacocinétique de l'abiratérone a été étudiée. chez les sujets sains, les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique avancé et les sujets sans cancer avec insuffisance hépatique ou rénale. L'acétate d'abiratérone est rapidement converti *in vivo* en abiratérone, un androgène biosynthèse inhibiteur (voir paragraphe 5.1).

Absorption

Après l'administration orale d'acétate d'abiratérone à jeun, le temps nécessaire pour atteindre le maximum plasma. abiratérone concentration.concentration est environ 2 heures.

L'administration d'acétate d'abiratérone avec de la nourriture, comparée à l'administration à jeun, donne des résultats dans une augmentation allant jusqu'à 10 fois (ASC) et jusqu'à 17 fois (C_{max}) de l'exposition systémique moyenne à l'abiratérone, en fonction de la teneur en

matières grasses du repas. Compte tenu de la variation normale du contenu et de la composition des repas, la prise de ABIFRA avec les repas peut potentiellement entraîner des expositions très variables. Donc, ABIFRA doit pas être pris avec nourriture. ABIFRA comprimés doit être pris comme un célibataire ou Individual dose. dose une fois par jour sur un estomac vide. ABIFRA doit être pris au moins deux heures après avoir mangé et aucun aliment ne doit être consommé pendant au moins une heure après avoir pris ABIFRA. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau (voir section 4.2).

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques de la ¹⁴C-abiratérone dans le plasma humain est de 99,8 %. Le volume apparent de la distribution est d'environ 5 630 L, ce qui suggère que l'abiratérone se distribue largement aux périphériques. tissus.

Biotransformation

Après administration orale d'acétate de ¹⁴C-abiratérone sous forme de gélules, l'acétate d'abiratérone est hydrolysé en abiratérone, qui subit ensuite un métabolisme comprenant la sulfatation, l'hydroxylation et l'oxydation principalement dans le foie. La majorité de la radioactivité circulante (environ 92 %) se retrouve dans la forme de métabolites de l'abiratérone. Sur 15 métabolites détectables, 2 métabolites principaux, l'abiratérone sulfate et N-oxyde abiratérone sulfate, chacun. chacun représente environ 43% de total. total radioactivité.

Élimination

La demi-vie moyenne de l'abiratérone dans le plasma est d'environ 15 heures, d'après les données provenant d'organismes sains. sujets. Après administration orale de 1 000 mg d'acétate d'abiratérone ¹⁴C, environ 88 % de la dose radioactive est récupérée dans les selles et environ 5 % dans l'urine. Les principaux composés présents dans les selles, l'acétate d'abiratérone et l'abiratérone sont inchangés (environ 55 % et 22 % de la administré dose, respectivement).

Hépatique déficience

La pharmacocinétique de l'acétate d'abiratérone a été examinée chez des sujets présentant

des symptômes légers ou préexistants. insuffisance hépatique modérée (classes A et B de Child-Pugh, respectivement) et chez un témoin sain sujets. L'exposition systémique à l'abiratérone après une dose orale unique de 1 000 mg a augmenté de environ 11% et 260% imprimer sujets sujets avec doux. doux et modéré.modéré préexistant hépatique déficience, respectivement. La demi-vie moyenne de l'abiratérone est prolongée jusqu'à environ 18 heures chez les sujets présentant doux. doux hépatique déficience et grand environ 19 heures imprimer sujets sujets avec modéré.modéré hépatique déficience.

Dans un autre essai, la pharmacocinétique de l'abiratérone a été examinée chez des sujets présentant des insuffisance hépatique sévère (n = 8) (classe C de Child-Pugh) et chez 8 sujets témoins sains présentant un fonction hépatique. L'ASC de l'abiratérone a augmenté d'environ 600 % et la fraction libre médicament a augmenté de 80 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère par rapport aux sujets présentant une insuffisance hépatique normale. hépatique fonction.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère préexistante. L'utilisation de L'acétate d'abiratérone doit être évalué avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. pour qui les bénéfices doivent clairement être supérieurs aux risques possibles (voir rubriques 4.2 et 4.4). abiratérone acétate devrait. devrait pas beige utilisé.utilisé imprimer patients. patients avec sévère.sévère hépatique déficience (voir sections 4.2, 4.3 et 4.4).

Pour les patients qui développent une hépatotoxicité pendant le traitement, la suspension du traitement et la doseajustement couture beige requis.obligatoire (voir articles 4.2 et 4.4)

Rénal déficience

La pharmacocinétique de l'acétate d'abiratérone a été comparée chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale sousun programme d'hémodialyse stable par rapport à des sujets témoins appariés ayant une fonction rénale normale. Systémique l'exposition à

l'abiratérone après une dose orale unique de 1 000 mg n'a pas augmenté chez les sujets atteints maladie rénale sous dialyse. Administration chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris une insuffisance rénale sévère altération de la dose, ne nécessite pas de réduction de dose (voir rubrique 4.2). Cependant, il n'y a pas d'expérience clinique imprimer patients. patients avec prostate. cancer.cancer et sévère.sévère rénal. rénal déficience. Prudence est informé imprimer ces patients.

5.3 Préclinique sécurité données. données

Dans toutes les études de toxicité animale, les taux de testostérone circulante ont été considérablement réduits. Par conséquent, réduction du poids des organes et modifications morphologiques et/ou histopathologiques du système reproducteur organes, ainsi que les glandes surrénales, hypophysaires et mammaires ont été observés. Toutes les modifications affichées sont terminéesou réversibilité partielle. Les changements dans les organes reproducteurs et les organes sensibles aux androgènes sont conforme à la pharmacologie de l'abiratérone. Tous les changements hormonaux liés au traitement sont inversés ou étaient montré grand beige résoudre après un 4 semaines Période de récupération.

Dans les études de fertilité menées chez des rats mâles et femelles, l'acétate d'abiratérone a réduit la fertilité, ce qui a été complètement réversible imprimer 4 grand 16 semaines semaines après abiratérone acétate était arrêté. arrêté.

Dans une étude de toxicité sur le développement chez le rat, l'acétate d'abiratérone a eu des effets sur la grossesse, notamment une réduction poids fœtal et survie. Des effets sur les organes génitaux externes ont été observés avec l'acétate d'abiratérone.était pas tératogène.

Dans ces études de toxicité sur la fertilité et le développement réalisées chez le rat, tous les effets étaient liés à la pharmacologique activité.activité de abiratérone.

Outre les modifications des organes reproducteurs observées dans toutes les études de

toxicologie animale, des données non cliniques ont révélé pas de danger particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, dose répétée toxicité génotoxicité et cancérigène potentiel. Abiratérone acétate était pas cancérigène imprimer un

Etude de 6 mois chez la souris transgénique (Tg.rasH2). Dans une étude de cancérogénicité de 24 mois chez le rat, L'acétate d'abiratérone a augmenté l'incidence des néoplasmes des cellules interstitielles dans les testicules. Cette constatation est considéré comme lié à l'action pharmacologique de l'abiratérone et très spécifique. Acétate d'abiratérone était pas cancérigène imprimer femelle. femelle les rats.

Environnemental risque évaluation.évaluation (ÈRE)

La substance active, l'abiratérone, présente un risque environnemental pour le milieu aquatique, notamment gros poisson.

6. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

6.1 Liste de excipients

La cellulose microcristalline Croscarmellose sodique Lactose monohydraté Stéarate de magnésium Povidone (K29/K32) Silice colloïdale anhydre Sodium laurylsulfate

6.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

6.3 Étagère la vie.la vie

2 années.

6.4 Spécial précautions pour stockage

Ce médicament. médicament produit fait pas exiger. exiger n'importe quel. n'importe quel spécial stockage conditions.

6.5 Nature et contenu. contenu de récipient

Flacons ronds en HDPE blanc munis d'un bouchon sécurité enfant en polypropylène contenant 60 comprimés. Chaque pack. pack contient. contient un bouteille. bouteille.

6.6 Spécial précautions pour élimination et autre manipulation.

Compte tenu de son mécanisme d'action, ce médicament peut nuire au développement du fœtus ; donc, femmes OMS sont enceinte. enceinte ou couture beige enceinte. enceinte devrait. devrait pas poignée. poignée il sans protection, par exemple. gants.

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales. exigences. Ce médicament. médicament produit couture pose. pose un risque grand le aquatique environnement. environnement (voir section. section 5.3).

ANNEXE II

- A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT LA FOURNITURE ET UTILISER**

- B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DU COMMERCIALISATION AUTORISATION**

- C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT PRODUIT**

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

Médicinal produit sujet. sujet grand médical. médical ordonnance.

B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATIONAUTORISATION

- **Périodique sécurité mettre à jour. mettre à jour rapports. rapports (PSUR)**

Les conditions de soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et tout subséquent mises à jour. mises à jour publié sur le européen médicaments portail Web.

**C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ETEFFICACE
UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT**

- **Risque gestion plan. plan (PMR)**

Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) devra effectuer les tâches requises pharmacovigilance activités.activités et interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marchéet n'importe quel. n'importe quel convenu subséquent mises à jour. mises à jour de le RMP.

Un mis à jour. mis à jour PGR devrait. devrait beige soumis :

- À le demande.demande de le européen Médicaments Agence;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informationsreçus pouvant entraîner une modification significative du profil bénéfice/risque ou résultant deun important.important (pharmacovigilance ou risque

minimisation) jalon être.être atteint.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET EMBALLER BROCHURE

A. ÉTIQUETAGE

Abiratérone 250 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON 250 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ABIFRA 250 mg, comprimés abiratérone acétate

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque tablette contient. contient 250 mg abiratérone acétate.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Conteneurs lactose et sodium.
Voir brochure pour plus loin. plus loin informations.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

60 comprimés

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Prenez ABIFRA au moins deux heures après avoir mangé et aucun aliment ne doit être consommé pendant au moins une heure après prise ABIFRA.

Lisez la notice avant utilisation. Oral utiliser.

Abiratérone 250 mg

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder dehors de le vue. vue et atteindre.atteindre de les enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Femmes OMS sont ou couture beige enceinte. enceinte devrait. devrait pas poignée.poignée
ABIFRA sans gants.

8. EXPIRY DATE

EXP.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

Jeter inutilisé contenu. contenu approprié imprimer légal avec locale exigences.

B. EMBALLER BROCHURE

Emballer dépliants : Information pour le utilisateur.utilisateur**ABIFRA 250 mg comprimés**

abiratérone acétate

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament car il contient important.informations.informations pour Toi.

- Garder ce brochure. Toi couture besoin. besoin grand lire il encore.
- Si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel plus loin. plus loin des questions, des questions demander. demander ton médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres. Cela pourrait leur nuire,même si leur panneaux de maladie. sont le Pareil pareil comme le vôtre.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les côtés possibleeffets pas répertorié imprimer ce brochure. Voir Section 4.

Quoi est imprimer ce dépliant :

1. Quoi ABIFRA est et quoi il est utilisé.utilisé pour
2. Quoi Toi besoin. besoin grand savoir avant Toi prendre ABIFRA
3. Comment grand prendre ABIFRA
4. Possible côté effets
5. Comment grand magasin. magasin ABIFRA
6. Contenu de le pack. pack et autre informations.informations

1. Quoi ABIFRA est et quoi il est utilisé.utilisé pour

ABIFRA contient un médicament appelé acétate d'abiratérone. Il est utilisé pour traiter le cancer de la prostate chez les hommes adultes qui s'est propagée à d'autres parties du corps. ABIFRA empêche votre corps de produire de la testostérone ; Ceci peut lentement lentement le croissance. de prostate. cancer.

Lorsque ABIFRA est prescrit au stade précoce de la maladie, où il répond encore aux

hormonothérapie, il est utilisé. utilisé avec un traitement. traitement que abaisse testostérone (androgène privé thérapie).

Lorsque vous prenez ce médicament, votre médecin vous prescrira également un autre médicament appelé prednisone ou prednisolone. Ceci a pour but de réduire vos risques de souffrir d'hypertension artérielle, d'avoir trop d'eau dans votre corps. ton corps corps (fluide rétention), ou ayant réduit. réduit les niveaux de un chimique. chimique connu. connu comme potassium. potassium imprimer ton du sang. du sang.

2. **Ce que vous devez savoir avant de prendre ABIFRA Exigible pas prendre ABIFRA**

- si vous êtes allergique à l'acétate d'abiraténone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (répertoriés dans la section 6).
- si Toi sont un femme, en particulier si enceinte. enceinte. ABIFRA est pour utiliser imprimer mâle patients. patients seulement. seulement.
- si Toi avoir sévère. sévère foie. foie dommage.
- imprimer combinaison avec Ra-223 (lequel est utilisé. utilisé grand traiter. traiter prostate. cancer).

Ne prenez pas ce médicament si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou pharmacien avant prise ce médecine. médecine.

Avertissements et précautions

Parler grand ton médecin ou pharmacien avant prise ce médecine:

- si Toi avoir foie. foie problèmes. problèmes
- si on vous a dit que vous souffrez d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque ou d'hypokaliémie (faible du sang. du sang potassium. potassium couture augmenter. augmenter le risque de coeur coeur le rythme le rythme problèmes)
- si Toi avoir avait autre coeur coeur ou du sang. du sang navire. navire problèmes. problèmes
- si Toi avoir un irrégulier. irrégulier ou rapide. rapide coeur coeur taux. taux
- si Toi avoir essoufflement de souffle. souffle
- si Toi avoir gagné. gagné poids. poids rapidement. rapidement
- si Toi avoir gonflement. gonflement imprimer le pieds, chevilles, ou jambes. jambes
- si Toi avoir pris un médecine. médecine connu. connu comme kétoconazole imprimer le passé pour prostate. cancer. cancer
- à propos le besoin. besoin grand prendre ce médecine. médecine avec prednisone ou prednisolone
- à propos possible effets sur ton os

- si Toi avoir haut du sang. du sang sucre.

Informez votre médecin si on vous a dit que vous souffriez de problèmes cardiaques ou vasculaires, notamment cardiaques. le rythme le rythme problèmes. problèmes (arythmie), ou sont être. être traité avec médicaments pour ces conditions.

Informez votre médecin si vous présentez un jaunissement de la peau ou des yeux, un noircissement de l'urine ou des nausées ou vomissements sévères. vomissements, car ceux-ci peuvent être des signes ou des symptômes de problèmes hépatiques. Rarement, une insuffisance hépatique se produit fonction (appelé aigu foie. foie échec) couture se produire, lequel peut. peut conduire. conduire grand la mort. la mort.

Une diminution des globules rouges, une diminution de la libido (libido), une faiblesse musculaire et/ou des douleurs musculaires peuvent se produire.

ABIFRA ne doit pas être administré en association avec Ra-223 en raison d'une augmentation possible du risque de lésions osseuses. fracture. fracture ou la mort.

Si vous envisagez de prendre Ra-223 après un traitement par ABIFRA et prednisone/prednisolone, vous devez attendre attendre 5 jours jours avant départ traitement. traitement avec Ra-223.

Si vous n'êtes pas sûr que l'une des situations ci-dessus s'applique à vous, parlez-en à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. médecine. médecine.

Sang surveillance surveillance

ABIFRA peut affecter votre foie et vous pourriez ne présenter aucun symptôme. Quand tu prends ça médecine, ton médecin sera sera vérifier ton du sang. du sang parfois grand regarde regarde pour n'importe quel. n'importe quel effets sur ton foie. foie.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants et les adolescents. Si ABIFRA

est accidentellement ingéré par un enfant ou un adolescent, rendez-vous immédiatement à l'hôpital et emportez avec vous la notice pour la montrer au médecin traitant. urgence. urgence médecin.

Autre médicaments et ABIFRA

Demandez à votre médecin ou pharmacien conseil avant prise n'importe quel. n'importe quel médicament.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci est important car ABIFRA peut augmenter les effets d'un certain nombre de médicaments. y compris les médicaments pour le cœur, les tranquillisants, quelques médicaments pour le diabète, les médicaments à base de plantes (par exemple, millepertuis) et autres. Votre médecin souhaitera peut-être modifier la dose de ces médicaments. Aussi quelques médicaments peuvent augmenter ou diminuer les effets de ABIFRA. Cela peut entraîner des effets secondaires ou ABIFRA ne pas travailler. Bien comme il devrait.

Le traitement par privation androgénique peut augmenter le risque de problèmes de rythme cardiaque. Informez votre médecin si vous recevez un médicament.

- médicaments utilisés pour traiter les problèmes de rythme cardiaque (par exemple la quinidine, procainamide, amiodarone et sotalol);
- médicaments connus pour augmenter le risque de problèmes de rythme cardiaque [par exemple, la méthadone (utilisée pour soulager la douleur et partie de la désintoxication de la toxicomanie), la moxifloxacine (un antibiotique), les antipsychotiques (utilisés pour les maladies mentales)].

Dites à votre médecin si vous prenez n'importe quel médicament répertorié ci-dessus.

ABIFRA avec nourriture

- Ce médicament doit être pris avec de la nourriture (voir section 3, "Prendre ce médicament").

- Prise ABIFRA avec nourriture. nourriture couture cause. cause côté effets.

La grossesse et l'allaitement ABIFRA est pas pour utiliser imprimer femmes.

- **Ce médicament peut être nocif pour l'enfant à naître s'il est pris par des femmes qui enceinte. enceinte.**
- **Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être doivent porter des gants si elles en ont besoin. touche ou poignée. poignée ABIFRA.**
- **Si vous avez des relations sexuelles avec une femme susceptible de devenir enceinte, utilisez un préservatif et un autre efficace naissance contrôle. contrôle méthode.**
- **Si Toi sont ayant sexe avec un enceinte. enceinte femme, utiliser un préservatif grand protéger. protéger le à naître enfant.**

Conduite et en utilisant machines. machines

Ce médecine. médecine est pas probable. probable grand affecter ton être. être capable. capable grand conduire. conduire et utiliser n'importe quel. n'importe quel outils ou machines.

ABIFRA contient. contient lactose et sodium

- ABIFRA contient du lactose. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une tolérance à quelques sucre, contact. contact ton médecin avant prise ce médicinal. médicinal produit.
- Ce médicament contient 27,2 mg de sodium (principal ingrédient du sel de cuisine/ de table) dans quatre comprimés. dose quotidienne. Cela équivaut à 1,36 % de l'apport alimentaire quotidien maximum recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment grand prendre ABIFRA

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmaciens si Toi ne sont pas bien sûr.

Comment beaucoup grand prendre

Le recommandé dose.dose est d'abord 000 mg (quatre comprimés) une fois. une fois un jour.

Prise ce médecine.médecine

- Prendre ce médecine.médecine par bouche.
- **Ne prenez pas ABIFRA avec de la nourriture** . La prise de ABIFRA avec de la nourriture peut entraîner une augmentation de la dose du médicament.grand être absorbé par le corps corps charbon est nécessaire et ce couture cause. cause côté effets.
- Prenez les comprimés ABIFRA en dose unique une fois par jour à jeun. ABIFRA doit être pris au moins deux heures après avoir mangé et les aliments ne doivent pas être consommés pendant au moins une heure après la prise. ABIFRA. (voir la section 2, "ABIFRA avec nourriture").
- Avaler le comprimés entier avec l'eau l'eau.
- Exigible pas pause. pause le comprimés.
- ABIFRA est pris avec un médicament appelé prednisone ou prednisolone. Prenez de la prednisone ou prednisolone exactement comme ton médecin a dit. dit Toi.
- Toi besoin. besoin grand prendre prednisone ou prednisolone chaque. chaque jour alors que Toi sont prise ABIFRA.
- La quantité de prednisone ou de prednisolone que vous prenez devra peut-être changer si vous souffrez d'un problème de santé.urgence. Votre médecin vous dira si vous devez modifier la quantité de prednisone ou la prednisolone que vous prenez. N'arrêtez pas de prendre de la prednisone ou de la prednisolone à moins que votre médecin ne vous le demande. Toi grand.

Votre médecin peut également vous prescrire d'autres médicaments pendant que vous prenez ABIFRA et de la prednisone ou prednisolone.

Si Toi prendre plus ABIFRA charbon Toi devrait. devrait

Si Toi prendre plus charbon Toi devrait, parle parle grand ton médecin ou aller aller grand un hôpital immédiatement.

Si tu oublier oublier grand prendre ABIFRA

Abiratérone 250 mg

- Si vous oubliez de prendre ABIFRA ou de la prednisone ou de la prednisolone, prenez votre dose habituelle de ce qui suit :jour.

- Si vous avez oublié de prendre ABIFRA, de la prednisone ou de la prednisolone pendant plus d'une journée, parlez-en à votre médecin sans retard.

Si tu stop STOP prise ABIFRA

Exigible pas stop STOP prise ABIFRA ou prednisone ou prednisolone sauf si ton médecin

raconte Toi grand. Si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel plus loin. plus loin des

questions. des questions sur le utiliser de ce médecine, demander. demander ton médecin ou

pharmacien.

4. Possible côté effets

Comme tous médicaments, ce médecine. médecine peut. peut cause. cause côté effets, bien que pas tout le monde obtient. obtient eux.

Arrêt prise ABIFRA et voir voir un médecin immédiatement si Toi avis. avis n'importe quel. n'importe quel de le suivant:

- Faiblesse musculaire, contractions musculaires ou battements de cœur battants (palpitations). Cela peut être des signes que le niveau de potassium. potassium imprimer ton du sang. du sang est faible.

Autre côté effets inclure:

Très commun. commun (peut affecter plus charbon d'abord imprimer dix personnes):
Liquide dans les jambes ou les pieds, faible taux de potassium dans le sang, augmentation des tests de la fonction hépatique, hypertension artérielle, urinaire. urinaire tract. tract infection, diarrhée.

Commun (peut affecter en haut grand d'abord imprimer dix personnes):
Taux élevés de graisse dans le sang, douleurs thoraciques, battements cardiaques irréguliers (fibrillation auriculaire), insuffisance cardiaque, cœur cœur taux, sévère. sévère infections. infections appelé état septique, os. os fractures, indigestion, du sang. du sang

imprimer urine éruption cutanée.

Rare (peut affecter en haut grand d'abord imprimer 100 personnes):

Problèmes de glandes surrénales (liés à des problèmes de sel et d'eau), rythme cardiaque anormal (arythmie), muscle.muscle faiblesse. faiblesse et/ou muscle.muscle douleur.

Rare (peut affecter en haut grand d'abord imprimer d'abord 000 personnes):

Poumon irritation (aussi appelé allégorie alvéolite).

Échec de le foie. foie grand fonction (aussi appelé aigu foie. foie échec).

Pas connu. connu (fréquence ne peut pas. ne peut pas beige estimé. estimé depuis le disponible disponible données):

Crise cardiaque, modifications de l'ECG - électrocardiogramme (allongement de l'intervalle QT) et réactions allergiques graves avec difficulté. difficulté avaler ou respiration, enflé.enflé affronter, lèvres, lèvres langue.langue ou gorge ou un qui démange éruption cutanée.

Une perte osseuse peut survenir chez les hommes traités pour un cancer de la prostate.

ABIFRA en association avec la prednisone ou prednisolone couture augmenter. augmenter os. os perte.

Rapports de côté effets

Si vous en recevez effets secondaires, parlez à votre médecin ou pharmacien. Ceci comprend tous les effets secondaires possibles non répertorié dans ce dépliant. Toi peut également signaler Effets secondaires directement via le système national de reporting répertoriés à l'Annexe V. En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir plus d'informations sur la sécurité des ce médecine.médecine.

5. Comment grand magasin. magasin ABIFRA

- Garder ce médecine.médecine dehors de le vue. vue et atteindre.atteindre de les enfants.
- Exigible pas utiliser ce médecine.médecine après le expiration date.date lequel est déclaré sur le papier carton et le bouteille. bouteille étiquette.étiquette. Le expiration date.date fait référence grand le dernier. dernier jour de que mois.mois.
- Ce médicinal. médicinal produit fait pas exiger. exiger n'importe quel. n'importe quel

Abiratéronne 250 mg

spécial stockage conditions.

- Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus.

Ces mesures contribueront à protéger le environnement.

6. Contenu de le pack. pack et autre informations.informations**Quoi ABIFRA contient. contient**

- Le actif substance. substance est abiratérone acétate. Chaque tablette contient. contient 250 mg abiratérone acétate.
- Les autres composants sont cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose. monohydrate, stéarate de magnésium, povidone (K29/K32), silice colloïdale anhydre et sodiumlaurylsulfate (voir section 2, "ABIFRA contient. contient lactose et sodium").

Quoi ABIFRA regards comme et contenu. contenu de le pack. pack

- Les comprimés de ABIFRA sont blancs à blanc cassé, de forme ovale (15,9 mm de long x 9,5 mm de large).
- Les comprimés sont présentés dans un flacon en plastique muni d'une fermeture de sécurité enfant. Chaque bouteille contient 60 comprimés. Chaque papier carton contient. contient un bouteille. bouteille.