RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erleada 60 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé légèrement jaunâtre à vert grisâtre, de forme oblongue (17 mm de long x 9 mm de large), avec l'inscription « AR 60 » imprimée sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Erleada est indiqué :

- dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique (voir rubrique 5.1).
- dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par apalutamide doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate.

Posologie

La dose recommandée est de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale.

La castration médicale par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRHa) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès que possible le jour même, et reprendre le schéma normal le lendemain. Le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

Si une toxicité de grade ≥ 3 ou un effet indésirable intolérable est éprouvé par un patient, plutôt que d'arrêter définitivement le traitement, l'administration doit être suspendue jusqu'à amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 ou au grade d'origine, puis doit être reprise à la même dose ou à une dose réduite (180 mg ou 120 mg), si nécessaire. Pour connaître les effets indésirables les plus fréquents (voir rubrique 4.8).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

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

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère car l'apalutamide n'a pas été étudié dans cette population (voir rubrique 5.2). Si le traitement est initié, les patients doivent être surveillés pour les effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 et la dose réduite comme indiqué à la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh, respectivement) à l'instauration du traitement.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), la dose recommandée est de 120 mg (deux comprimés de 60 mg) en une prise quotidienne par voie orale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'apalutamide dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Voie orale.
Les comprimés doivent être avalés entiers afin de garantir la prise de la dose complète prévue. Les comprimés ne doivent pas être écrasés ou coupés. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Prise d'Erleada avec une boisson non gazeuse ou un aliment de consistance molle

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler le comprimé entier, Erleada peut être dispersé dans de l'eau non gazeuse, puis mélangé à l'une des boissons non gazeuses ou à l'un des aliments de consistance molle suivants : jus d'orange, thé vert, compote de pommes, yaourt à boire ou un volume d'eau supplémentaire, comme suit :

1. Placer la dose entière d'Erleada prescrite dans une tasse. Ne pas écraser ou couper les comprimés.
2. Ajouter environ 20 mL (4 cuillères à café) d'eau non gazeuse afin de s'assurer que les comprimés sont complètement dans l'eau.
3. Attendre 2 minutes jusqu'à ce que les comprimés soient morcelés et dispersés, puis remuer le mélange.
4. Ajouter 30 mL (6 cuillères à café ou 2 cuillères à soupe) d'une des boissons non gazeuses ou d'un des aliments de consistance molle suivants : jus d'orange, thé vert, compote de pommes, yaourt à boire ou volume d'eau supplémentaire, et remuer le mélange.
5. Avaler le mélange immédiatement.
6. Rincer la tasse avec suffisamment d'eau afin de s'assurer que toute la dose a été prise et la boire immédiatement.
7. Ne pas conserver le mélange médicament/aliment pour une utilisation ultérieure.

Administration par sonde de nutrition nasogastrique

Erleada peut également être administré par une sonde de nutrition nasogastrique (sonde NG) 8 CH ou plus, comme suit :
1. Placer la dose entière d'Erleada prescrite dans le corps d'une seringue (utiliser une seringue d'au moins 50 mL) et remplir 20 mL d'eau non gazeuse dans la seringue.
2. Attendre 10 minutes, puis agiter vigoureusement pour disperser complètement le contenu.
3. Administrer immédiatement par la sonde de nutrition nasogastrique.
4. Remplir à nouveau la seringue d'eau non gazeuse et administrer. Répéter l'opération jusqu'à ce qu'il ne reste plus aucun résidu de comprimé dans la seringue ou la sonde de nutrition.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Convulsions

Erleada n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs de prédisposition, parmi lesquels, entre autres, une lésion cérébrale sous-jacente, un accident vasculaire cérébral récent (moins d'un an), une tumeur cérébrale primitive ou des métastases cérébrales. Le traitement doit être arrêté définitivement chez les patients qui présentent des convulsions pendant le traitement par Erleada. Le risque de convulsion peut être accru en cas d'utilisation concomitante de médicaments abaissant le seuil épileptogène.

Au cours de deux études randomisées (SPARTAN et TITAN), des convulsions se sont produites chez 0,6 % des patients recevant apalutamide et chez 0,2 % des patients traités par placebo. Dans ces études, les patients ayant des antécédents de convulsions ou ayant des facteurs prédisposants aux convulsions ont été exclus.

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant la ré-administration d'Erleada chez des patients ayant présenté des convulsions.

Chutes et fractures

Des chutes et des fractures sont survenues chez des patients recevant apalutamide (voir rubrique 4.8). Le risque de fracture et de chute doit être évalué chez les patients avant d'instaurer le traitement par Erleada et doit continuer à être surveillé. La prise en charge doit être effectuée conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur et l'utilisation d'agents protecteurs des os doit être envisagée.

Cardiopathie ischémique et anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire

Des cardiopathies ischémiques et des anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire, incluant des évènements d'issue fatale, sont survenues chez des patients traités par apalutamide (voir rubrique 4.8). La majorité des patients avaient des facteurs de risque cardiaque/de maladie cérébrovasculaire ischémique. Une surveillance des signes et symptômes de cardiopathie ischémique et des anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire doit être effectuée chez les patients. La gestion des facteurs de risque tels que l'hypertension, le diabète ou les dyslipidémies doit être optimisée conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.

Utilisation concomitante d'autres médicaments

L'apalutamide est un inducteur enzymatique puissant et peut entraîner une diminution de l'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir rubrique 4.5). Une réévaluation des traitements concomitants doit être conduite quand le traitement par l'apalutamide est initié. L'utilisation concomitante d'apalutamide et de médicaments qui sont des substrats cibles de nombreuses enzymes du métabolisme ou de transporteurs (voir rubrique 4.5) doit généralement être évitée si leur effet thérapeutique pour le patient est important, et si leur posologie ne peut pas être facilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques.

L'administration concomitante d'apalutamide avec la warfarine et les anticoagulants coumariniques doit être évitée. Si Erleada est administré en même temps qu'un anticoagulant métabolisé par le CYP2C9 (tel que la warfarine ou l'acénocoumarol), une surveillance additionnelle du taux normalisé international (INR) doit être conduite (voir rubrique 4.5).

Antécédents récents de maladies cardiovasculaires

Les patients ayant eu une pathologie cardiovasculaire cliniquement significative au cours des 6 derniers mois, notamment angor sévère/instable, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, événement thromboembolique artériel ou veineux (par ex. embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, y compris accident ischémique transitoire), ou des arythmies ventriculaires cliniquement significatives, ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, la sécurité d'utilisation de l'apalutamide chez ces patients n'a pas été établie. Si Erleada est prescrit, les facteurs de risque, tels que l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie ou d'autres troubles cardiométaboliques, doivent être surveillés chez les patients ayant eu une maladie cardiovasculaire cliniquement significative (voir rubrique 4.8). Si nécessaire, les patients doivent être traités pour ces affections conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur après l'instauration d'Erleada.

Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT

Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risques de l'allongement de l'intervalle QT, et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice / risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par Erleada.

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des cas de réactions indésirables cutanées sévères incluant la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent engager le pronostic vital ou qui peuvent être d'issue fatale, ont été observés post-commercialisation dans le cadre du traitement par Erleada (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être informés des signes et symptômes évocateurs du syndrome DRESS ou du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/de la nécrolyse épidermique toxique (NET). Si ces symptômes sont observés, le traitement par Erleada doit être arrêté immédiatement et les patients doivent consulter un médecin sans attendre.

Erleada ne doit pas être ré-instauré chez les patients qui ont présenté un syndrome DRESS ou un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/une nécrolyse épidermique toxique (NET) lors d'un traitement par Erleada et une alternative de traitement doit être envisagée.

Pneumopathie interstitielle diffuse

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse ont été observés chez des patients traités par l'apalutamide, y compris des cas d'issue fatale. En cas d'apparition aiguë et/ou d'aggravation

inexpliquée de symptômes pulmonaires, le traitement par l'apalutamide doit être interrompu en attendant des examens complémentaires de ces symptômes. Si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée, l'apalutamide doit être arrêté et un traitement approprié doit être initié si nécessaire (voir rubrique 4.8).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 240 mg (4 comprimés), c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'élimination de l'apalutamide et la formation de son métabolite actif, le N-desméthyl apalutamide, s'effectue autant par l'intermédiaire du CYP2C8 que par celui du CYP3A4 à l'état d'équilibre. On n'attend aucune modification cliniquement significative de leur exposition globale résultant d'une interaction médicamenteuse avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4. L'apalutamide est un inducteur d'enzymes et de transporteurs et peut accélérer l'élimination de nombreux médicaments couramment utilisés.

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

Médicaments inhibiteurs du CYP2C8

Le CYP2C8 joue un rôle dans l'élimination de l'apalutamide et dans la formation de son métabolite actif. Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse, la C_{max} de l'apalutamide a diminué de 21 % tandis que l'ASC a augmenté de 68 % lors de la co-administration de 240 mg d'apalutamide en dose unique avec le gemfibrozil (inhibiteur puissant du CYP2C8). Pour les fractions actives (somme de l'apalutamide et du métabolite actif ajusté à l'activité), la C_{max} a diminué de 21 % tandis que l'ASC a augmenté de 45 %. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire lorsqu'Erleada est co-administré avec un inhibiteur puissant du CYP2C8 (gemfibrozil, clopidogrel, par exemple) ; toutefois, une réduction de la dose d'Erleada en fonction de la tolérance doit être envisagée (voir rubrique 4.2). Les inhibiteurs légers ou modérés du CYP2C8 ne devraient pas modifier l'exposition à l'apalutamide.

Médicaments inhibiteurs du CYP3A4

Le CYP3A4 joue un rôle dans l'élimination de l'apalutamide et dans la formation de son métabolite actif. Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse, la C_{max} de l'apalutamide a diminué de 22 % tandis que l'ASC était similaire après la co-administration de 240 mg d'Erleada en dose unique avec l'itraconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4). Pour les fractions actives (somme de l'apalutamide et de son métabolite actif ajusté en fonction de la puissance), la C_{max} a diminué de 22 %, tandis que l'ASC était, là encore, similaire. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire lorsque Erleada est co-administré avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (kétoconazole, ritonavir, clarithromycine, par exemple) ; toutefois, une réduction de la dose d'Erleada en fonction de la tolérance doit être envisagée (voir rubrique 4.2). Les inhibiteurs légers ou modérés du CYP3A4 ne devraient pas modifier l'exposition à l'apalutamide.

Médicaments inducteurs du CYP3A4 ou du CYP2C8

Les effets des inducteurs du CYP3A4 ou du CYP2C8 sur la pharmacocinétique de l'apalutamide n'ont pas été évalués *in vivo*. D'après les résultats de l'étude d'interaction médicamenteuse réalisée avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ou un inhibiteur puissant du CYP2C8, les inducteurs du CYP3A4 ou du CYP2C8 ne devraient pas avoir d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'apalutamide et des fractions actives ; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsqu'Erleada est co-administré avec des inducteurs du CYP3A4 ou du CYP2C8.

Effet potentiel de l'apalutamide sur l'exposition à d'autres médicaments

L'apalutamide est un inducteur enzymatique puissant qui augmente la synthèse de nombreuses enzymes et transporteurs ; par conséquent, des interactions avec de nombreux médicaments substrats des enzymes ou des transporteurs couramment utilisés sont attendues. La diminution des concentrations plasmatiques peut être importante, et peut entraîner une perte ou une diminution de l'effet clinique. Il existe également un risque de formation accrue de métabolites actifs.

Enzymes métabolisant les médicaments

Des études in vitro ont montré que l'apalutamide et le N-desméthyl apalutamide sont des inducteurs modérés à puissants du CYP3A4 et du CYP2B6, des inhibiteurs modérés du CYP2B6 et du CYP2C8, et des inhibiteurs faibles du CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. L'apalutamide et le N-desméthyl apalutamide n'affectent pas le CYP1A2 et le CYP2D6 à des concentrations pertinentes sur le plan thérapeutique. L'effet de l'apalutamide sur les substrats du CYP2B6 n'a pas été évalué *in vivo*, et l'effet est actuellement inconnu. En cas de co-administration de substrats du CYP2B6 (par ex. éfavirenz) avec Erleada, il convient de surveiller les effets indésirables et d'évaluer la perte d'efficacité du substrat ; un ajustement posologique du substrat peut être nécessaire pour maintenir des concentrations plasmatiques optimales.

Chez l'homme, l'apalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et du CYP2C19, et un inducteur faible du CYP2C9. Dans une étude d'interactions médicamenteuses, avec une approche en association de traitements, la co-administration d'apalutamide avec des doses orales uniques de substrats sensibles du CYP a entraîné une diminution de 92 % de l'ASC du midazolam (substrat du CYP3A4), une diminution de 85 % de l'ASC de l'oméprazole (substrat du CYP2C19) et une diminution de 46 % de l'ASC de la S-warfarine (substrat du CYP2C9). L'apalutamide n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de l'exposition au substrat du CYP2C8. L'utilisation concomitante d'Erleada avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 (darunavir, félodipine, midazolam, simvastatine, par exemple), le CYP2C19 (diazépam, oméprazole, par exemple), ou le CYP2C9 (warfarine, phénytoïne, par exemple) peut entraîner une exposition plus faible à ces médicaments. La substitution de ces médicaments est recommandée lorsque cela est possible ou, en cas de poursuite du traitement par ces médicaments, l'évaluation de la perte d'efficacité doit être réalisée. En cas d'administration avec de la warfarine, l'INR doit être surveillé pendant le traitement par Erleada.

L'induction du CYP3A4 par l'apalutamide suggère que l'UDP-glucuronyl-transférase (UGT) pourrait être également induite via l'activation du récepteur nucléaire PXR (Pregnane X receptor). L'administration concomitante d'Erleada avec des médicaments qui sont des substrats de l'UGT (lévothyroxine, acide valproïque, par exemple) peut entraîner une exposition plus faible à ces médicaments. En cas de co-administration de substrats de l'UGT avec Erleada, il convient d'évaluer la perte d'efficacité du substrat ; un ajustement posologique du substrat peut être nécessaire pour maintenir des concentrations plasmatiques optimales.

Transporteurs de médicaments

En clinique, l'apalutamide s'est montré être un faible inducteur de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine de résistance du cancer du sein (BRCP) et du polypeptide transporteur d'anion organique 1B1 (OATP1B1). Une étude d'interactions médicamenteuses avec une approche en association de traitements a montré que la co-administration d'apalutamide avec des doses orales uniques de substrats sensibles du transporteur a entraîné une diminution de 30 % de l'ASC du féxofénadine (substrat de la P-gp) et une diminution de 41 % de l'ASC de la rosuvastatine (substrat de la BCRP/OATP1B1) mais n'avait pas d'impact sur la C_{max}. L'utilisation concomitante d'Erleada avec des médicaments qui sont des substrats de la P-gp (colchicine, dabigatran étexilate, digoxine, par exemple), de la BCRP ou de l'OATP1B1 (lapatinib, méthotrexate, rosuvastatine, répaglinide, par exemple) peut diminuer l'exposition à ces médicaments. En cas de co-administration de substrats de la P-gp, de la BCRP ou de l'OATP1B1 avec Erleada, il convient d'évaluer la perte d'efficacité du

substrat ; un ajustement posologique du substrat peut être nécessaire pour maintenir des concentrations plasmatiques optimales.

Selon les données *in vitro*, l'inhibition du transporteur de cations organiques 2 (OCT2), du transporteur d'anion organique 3 (OAT3) et des protéines d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATEs) par l'apalutamide et son métabolite, le N-desméthyl, ne peut être exclue. Aucune inhibition *in vitro* du transporteur d'anion organique 1 (OAT1) n'a été observée.

Analogue de la GnRH

Chez les patients atteints de mHSPC recevant de l'acétate de leuproréline (un analogue de la GnRH), la co-administration avec l'apalutamide n'a pas eu d'effet apparent sur l'exposition à la leuproréline à l'état d'équilibre.

Interférences lors des tests de laboratoire

Des résultats faussement élevés du taux plasmatique de digoxine, avec le dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA), ont été identifiés chez des patients traités par apalutamide, indépendamment d'un traitement à la digoxine. Par conséquent, les résultats des taux plasmatiques de digoxine obtenus par CMIA doivent être interprétés avec prudence et confirmés par un autre type de dosage avant de prendre toute mesure concernant les doses de digoxine.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'Erleada avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou de médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques (par exemple halopéridol), etc., doit être évaluée avec précaution (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et femmes

La présence d'apalutamide ou de ses métabolites dans le sperme n'est pas connue. Erleada peut être nocif pour le développement du fœtus. Chez les patients ayant des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer, un préservatif doit être utilisé associé à une autre méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent la dernière prise d'Erleada.

Grossesse

Erleada est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubrique 4.3). D'après une étude sur la reproduction chez l'animal et son mécanisme d'action, Erleada peut nuire au fœtus et conduire à l'arrêt de la grossesse lorsqu'il est administré chez la femme enceinte. Il n'existe pas de donnée disponible sur l'utilisation d'Erleada pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'apalutamide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. On ne peut exclure un risque pour l'enfant allaité. Erleada ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

D'après les études réalisées chez l'animal, Erleada peut diminuer la fertilité chez les mâles aptes à la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Erleada n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, des convulsions ont été signalées chez des patients prenant Erleada. Les patients doivent être informés du risque lors de la conduite ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : fatigue (26 %), éruption cutanée (26 % tous grades confondus et 6 % de grade 3 ou 4), hypertension (22 %), bouffée de chaleur (18 %), arthralgie (17 %), diarrhée (16 %), chute (13 %) et poids diminué (13 %). Les autres effets indésirables importants incluent fractures (11 %), appétit diminué (11 %) et hypothyroïdie (8 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés pendant les études cliniques et/ou post-commercialisation sont classés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de Systèmes d'Organes	Effet indésirable et fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent : neutropénie
	Fréquence indéterminée : agranulocytose
Affections endocriniennes	Fréquent : hypothyroïdie[a]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : appétit diminué
	Fréquent : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
Affections du système nerveux	Fréquent : dysgueusie, anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire[b]
	Peu fréquent : convulsions[c] (voir rubrique 4.4), syndrome des jambes sans repos
Affections cardiaques	Fréquent : cardiopathie ischémique[d]
	Fréquence indéterminée : Allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires	Très fréquent : bouffée de chaleur, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée : pneumopathie interstitielle diffuse[e]
Affections gastrointestinales	Très fréquent : diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : éruption cutanée[f]
	Fréquent : prurit, alopécie
	Peu fréquent : éruption lichénoïde

	Fréquence indéterminée : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)[e], syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (SJS/NET)[e]
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent : fractures[g], arthralgie
	Fréquent : spasme musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : fatigue
Investigations	Très fréquent : perte de poids
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Très fréquent : chutes

[a] Inclut hypothyroïdie, augmentation de la thyréostimuline sanguine, diminution de la thyroxine, thyroïdite auto-immune, diminution de la thyroxine libre, diminution de la triiodothyronine

[b] Inclut accident ischémique transitoire, accident cérébrovasculaire, trouble cérébrovasculaire, accident ischémique cérébral, artériosclérose carotidienne, sténose carotidienne, hémiparésie, infarctus lacunaire, accident vasculaire cérébral lacunaire, infarctus cérébral thrombotique, encéphalopathie vasculaire, infarctus cérébelleux, infarctus cérébral et ischémie cérébrale

[c] Inclut morsure de langue

[d] Inclut angine de poitrine, angor instable, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde aigu, occlusion artérielle coronaire, sténose artérielle coronaire, syndrome coronaire aigu, athérosclérose de l'artère coronaire, épreuve d'effort cardiaque anormale, troponine augmentée, ischémie myocardique

[e] Voir rubrique 4.4

[f] Voir « Éruption cutanée » à la rubrique « Description d'une sélection d'effets indésirables »

[g] Inclut fracture des côtes, fracture vertébrale lombaire, fracture rachidienne par compression, fracture rachidienne, fracture du pied, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, fracture vertébrale thoracique, fracture du membre supérieur, fracture du sacrum, fracture de la main, fracture du pubis, fracture acétabulaire, fracture de la cheville, fracture par compression, fracture du cartilage costal, fracture des os du visage, fracture du membre inférieur, fracture ostéoporotique, fracture du poignet, fracture avulsion, fracture du péroné, fracture du coccyx, fracture du bassin, fracture du radius, fracture du sternum, fracture de fatigue, fracture de stress, fracture traumatique, fracture des vertèbres cervicales, fracture du col du fémur, fracture du tibia. Voir ci-dessous.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Éruption cutanée

L'éruption cutanée associée à l'apalutamide était le plus souvent décrite comme maculaire ou maculopapuleuse. L'éruption cutanée inclut : éruption, éruption maculopapuleuse, éruption généralisée, urticaire, éruption prurigineuse, éruption maculaire, conjonctivite, érythème polymorphe, éruption papuleuse, desquamation cutanée, éruption génitale, éruption érythémateuse, stomatite, éruption d'origine médicamenteuse, ulcération buccale, éruption pustuleuse, cloque, papule, pemphigoïde bulleuse, érosion cutanée, dermatite et éruption vésiculaire. Des effets indésirables d'éruption cutanée ont été rapportés chez 26 % des patients traités par apalutamide. Des éruptions cutanées de grade 3 (définies comme couvrant une surface corporelle [SC] > 30 %) ont été rapportées chez 6 % des patients traités par apalutamide.

Le nombre de jours médian avant l'apparition de l'éruption cutanée était de 83 jours. Chez soixante-dix-huit pourcents des patients, l'éruption s'est résolue dans un délai médian de 78 jours. Les médicaments utilisés ont inclus les corticoïdes topiques, les antihistaminiques oraux et 19 % des patients ont reçu des corticoïdes systémiques. Parmi les patients ayant présenté une éruption cutanée, le traitement a été interrompu chez 28 % d'entre eux et la dose réduite chez 14 % d'entre eux (voir rubrique 4.2). L'éruption cutanée est réapparue chez 59 % des patients ayant eu une interruption de traitement. Le traitement par apalutamide a été arrêté chez 7 % des patients ayant présenté une éruption cutanée.

Chutes et fractures

Dans l'étude ARN-509-003, des fractures ont été rapportées chez 11,7 % des patients traités par apalutamide et 6,5 % des patients traités par placebo. La moitié des patients a subi une chute dans les 7 jours précédant l'événement de fracture dans les deux groupes de traitement. Des chutes ont été

rapportées chez 15,6 % des patients traités par apalutamide *versus* 9,0 % des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.4).

Cardiopathie ischémique et anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire

Dans une étude randomisée chez des patients atteints de nmCRPC (SPARTAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4 % des patients traités par apalutamide et 3 % des patients ayant reçu le placebo. Dans une étude randomisée chez des patients atteints de mHSPC (TITAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4 % des patients traités par apalutamide et 2 % des patients ayant reçu le placebo. Au cours des études SPARTAN et TITAN, 6 patients (0,5 %) traités par apalutamide et 2 patients (0,2 %) ayant reçu le placebo sont décédés d'une cardiopathie ischémique (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude SPARTAN, avec une exposition médiane de 32,9 mois pour l'apalutamide et de 11,5 mois pour le placebo, des anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire sont survenues chez 4 % des patients traités par apalutamide et 1 % des patients ayant reçu le placebo (voir ci-dessus). Dans l'étude TITAN, des anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire sont survenues en une proportion similaire chez les patients des groupes apalutamide (1,5 %) et placebo (1,5 %). Au cours des études SPARTAN et TITAN, 2 patients traités par apalutamide (0,2 %) sont décédés d'une anomalie ischémique du système cérébrovasculaire et aucun patient ayant reçu le placebo n'est décédé des suites de cette anomalie (voir rubrique 4.4).

Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 8 % des patients traités par apalutamide et 2 % des patients sous placebo, selon les évaluations de la thyréostimuline (TSH) tous les 4 mois. Aucun événement indésirable de grade 3 ou 4 n'a été observé. Une hypothyroïdie s'est produite chez 30 % des patients recevant déjà une hormonothérapie thyroïdienne de substitution dans le bras apalutamide et chez 3 % des patients dans le bras placebo. Chez les patients ne recevant pas d'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, une hypothyroïdie s'est produite chez 7 % des patients traités par apalutamide et chez 2 % des patients recevant le placebo. L'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, lorsqu'elle est cliniquement indiquée, doit être instaurée ou ajustée à la dose (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage à l'apalutamide. En cas de surdosage, la prise d'Erleada doit être interrompue et un traitement symptomatique doit être instauré jusqu'à la diminution ou la disparition de la toxicité clinique. Aucun effet indésirable en cas de surdosage n'a été observé à ce jour ; le cas échéant, ces effets seraient similaires aux effets indésirables indiqués à la rubrique 4.8.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique endocrine, antiandrogènes, Code ATC : L02BB05

Mécanisme d'action

L'apalutamide est un inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes (RA), administré par voie orale, qui se lie directement au domaine de liaison du ligand du RA. L'apalutamide empêche la translocation nucléaire du RA, inhibe la liaison à l'ADN, ralentit la transcription médiée par le RA, et n'a pas d'activité agoniste sur le récepteur aux androgènes. L'apalutamide diminue la prolifération cellulaire tumorale et augmente l'apoptose entraînant une activité antitumorale puissante. Un métabolite majeur, le N-desméthyl apalutamide, représente un tiers de l'activité *in vitro* de l'apalutamide.

Diminution de l'antigène spécifique de la prostate (PSA)

L'apalutamide 240 mg par jour en association avec l'ADT chez les patients atteints de mHSPC (dans l'étude TITAN) a réduit le taux de PSA à des niveaux indétectables (< 0,2 ng/mL) à n'importe quel moment du suivi chez 68 % des patients, contre 32 % des patients prenant l'ADT seul. Le délai médian pour atteindre un taux de PSA indétectable chez les patients recevant l'apalutamide en association avec l'ADT était de 1,9 mois. L'apalutamide en association avec l'ADT a conduit à une réduction ≥ 50 % du taux de PSA par rapport aux valeurs initiales à n'importe quel moment du suivi chez 90 % des patients, contre 55 % des patients recevant l'ADT seul.

L'apalutamide 240 mg par jour en association avec l'ADT chez les patients atteints de nmCRPC (dans l'étude SPARTAN) a réduit le taux de PSA à des niveaux indétectables (< 0,2 ng/ml) à n'importe quel moment du suivi chez 38 % des patients, contre aucun des patients (0 %) prenant l'ADT seul. Le délai médian pour atteindre un taux de PSA indétectable chez les patients recevant l'apalutamide en association avec l'ADT était de 2,8 mois. L'apalutamide en association avec l'ADT a conduit à une réduction ≥ 50 % du taux de PSA par rapport aux valeurs initiales à n'importe quel moment du suivi chez 90 % des patients, contre 2,2 % des patients recevant l'ADT seul.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'apalutamide à la dose de 240 mg une fois par jour sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude multicentrique, en ouvert, non contrôlée, à un seul bras, consacrée au QT, menée chez 45 patients atteint de CRPC. A l'état d'équilibre, la variation moyenne maximum du QTcF par rapport à la référence était de 12,4 ms (borne supérieure de l'IC bilatéral à 90 % : 16,0 ms). Une analyse exposition/QT a suggéré une augmentation du QTcF dépendante de la concentration d'apalutamide et de son métabolite actif.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de l'apalutamide ont été évaluées au cours de deux études de phase 3 randomisées, contrôlées versus placebo : l'étude ARN-509-003 (nmCRPC) et l'étude 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN : Cancer de la Prostate Métastatique Hormonosensible (mHSPC)

TITAN était une étude clinique multicentrique, multinationale, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, au cours de laquelle 1 052 patients atteints de mHSPC ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit l'apalutamide par voie orale à la dose de 240 mg une fois par jour (N = 525) soit un placebo une fois par jour (N = 527). Tous les patients devaient présenter au moins une métastase osseuse à la scintigraphie osseuse au Technetium^{99m}. Les patients étaient exclus si la localisation des métastases était limitée aux ganglions lymphatiques ou aux viscères (par exemple, foie ou poumon). Tous les patients inclus dans l'étude TITAN ont reçu un traitement concomitant par

analogue de la GnRH ou avaient précédemment subi une orchidectomie bilatérale. Environ 11 % des patients avaient reçu un traitement préalable par docétaxel (maximum de 6 cycles, dernière dose ≤ 2 mois avant la randomisation et réponse maintenue avant la randomisation). Les critères d'exclusion incluaient la présence de métastases cérébrales connues ; un traitement antérieur par un autre antiandrogène de nouvelle génération (par exemple enzalutamide), par un inhibiteur du CYP17 (par exemple l'acétate d'abiratérone), par une immunothérapie (par exemple sipuleucel-T), par un agent radiopharmaceutique ou par un autre traitement du cancer de la prostate ; ou des antécédents de convulsions ou un état pouvant prédisposer à des convulsions. Les patients ont été stratifiés selon leur score de Gleason au diagnostic, l'utilisation précédente de docétaxel, et la région géographique. Les patients atteints de mHSPC haut et bas volume étaient éligibles pour cette étude. Une maladie de haut volume était définie par la présence de métastases viscérales et d'au moins 1 lésion osseuse ou par la présence d'au moins 4 lésions osseuses, avec au moins 1 lésion osseuse en dehors de la colonne vertébrale ou du bassin. Une maladie de bas volume était définie par la présence de lésion(s) osseuse(s) ne répondant pas à la définition du haut volume.

Les caractéristiques démographiques des patients et de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 68 ans (intervalle : 43-94), et 23 % des patients étaient âgés d'au moins 75 ans. La distribution selon l'origine ethnique était la suivante : 68 % de patients d'origine ethnique caucasienne, 22 % de patients d'origine ethnique asiatique et 2 % de patients d'origine ethnique noire. Soixante-trois pourcent (63 %) des patients avaient une maladie de haut volume et 37 % une maladie de bas volume. Seize pourcent (16 %) des patients avaient déjà subi une intervention chirurgicale, une radiothérapie de la prostate ou les deux. Une majorité de patients avaient un score de Gleason de 7 ou plus (92 %). Soixante-huit pourcent (68 %) des patients avaient reçu un traitement antérieur par un antiandrogénique de première génération au stade non métastatique. Bien que les critères de résistance à la castration n'aient pas été déterminés à l'inclusion, 94 % des patients ont présenté une diminution de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) entre l'initiation du traitement par suppression androgénique (ADT) et la première dose d'apalutamide ou du placebo. Tous les patients inclus excepté un dans le groupe placebo avaient un Indice de Performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (IP ECOG) de 0 ou 1 à l'inclusion dans l'étude. Parmi les patients ayant arrêté le traitement à l'étude (N = 271 dans le bras placebo et N = 170 dans le bras Erleada), le motif d'arrêt le plus fréquent dans les deux bras était la progression de la maladie. La proportion de patients ayant reçu par la suite un autre traitement anticancéreux était plus importante dans le bras placebo (73 %) comparé au bras Erleada (54 %).

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (OS) et la survie sans progression radiologique (rPFS). Les résultats d'efficacité de TITAN sont résumés dans le tableau 2 et sur les figures 1 et 2.

Tableau 2 : Résumé des résultats d'efficacité – Population mHSPC en intention de traiter (TITAN)

Critère	**Erleada N=525**	**Placebo N=527**
Survie globale primaire[a]		
Décès (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)
Hazard Ratio (IC à 95 %)[b]	0,671 (0,507 - 0,890)	
p-value[c]	0,0053	
Survie globale actualisée[d]		
Décès (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	NE (NE - NE)	52 (42, NE)
Hazard Ratio (IC à 95 %)[b]	0,651 (0,534 – 0,793)	
p-value[c,e]	< 0,0001	
Survie sans progression radiologique		
Progression de la maladie ou décès (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	NE (NE - NE)	22,08 (18,46 - 32,92)

Hazard Ratio (IC à 95 %)[b]	0,484 (0,391 - 0,600)	
p-value[c]	<0,0001	

[a] Basée sur l'analyse intermédiaire prédéfinie avec une durée médiane de suivi de 22 mois.

[b] Le Hazard Ratio est dérivé d'un modèle à risques proportionnels. Un Hazard Ratio < 1 est en faveur du traitement actif.

[c] La valeur de p est dérivée d'un test du log-rank ajusté sur le score de Gleason au diagnostic (≤ 7 vs > 7), sur la région (AN/UE vs autres pays) et sur l'utilisation précédente de docétaxel (Oui vs Non).

[d] Durée médiane de suivi de 44 mois.

[e] Cette valeur de p est nominale plutôt que d'être utilisée pour un test statistique formel.

NE = Non évaluable

Une amélioration statistiquement significative de l'OS et de la rPFS a été démontrée chez les patients randomisés pour recevoir Erleada comparé aux patients randomisés pour recevoir le placebo dans l'analyse primaire. Une analyse actualisée de l'OS a été réalisée au moment de l'analyse finale de l'étude, lorsque 405 décès ont été observés avec un suivi médian de 44 mois. Les résultats de cette analyse actualisée étaient cohérents avec ceux de l'analyse intermédiaire prédéfinie. L'amélioration de l'OS a été démontrée même si 39 % des patients du bras placebo ont reçu Erleada après le crossover, avec une durée médiane de traitement de 15 mois après passage à Erleada.

Une amélioration similaire de la rPFS a été observée dans les différents sous-groupes de patients, notamment avec maladie de haut ou bas volume, stade métastatique au diagnostic (M0 ou M1), utilisation précédente de docétaxel (oui ou non), âge (< 65 ans, ≥ 65 ans ou ≥ 75 ans), PSA à l'inclusion supérieur à la médiane (oui ou non) et nombre de lésions osseuses (≤ 10 ou > 10).

Une amélioration similaire de l'OS a été observée dans les différents sous-groupes de patients, notamment avec maladie de haut ou bas volume, stade métastatique au diagnostic (M0 ou M1), et score de Gleason au diagnostic (≤ 7 ou > 7).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (OS) actualisée ; Population mHSPC en intention de traiter (TITAN)

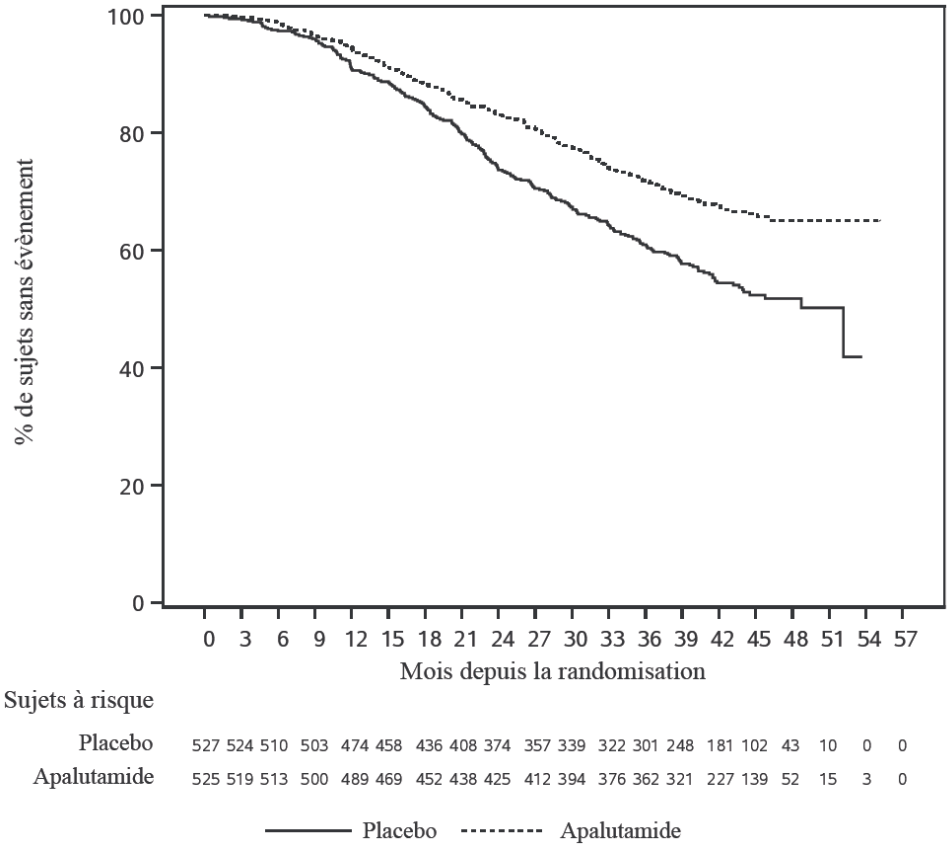
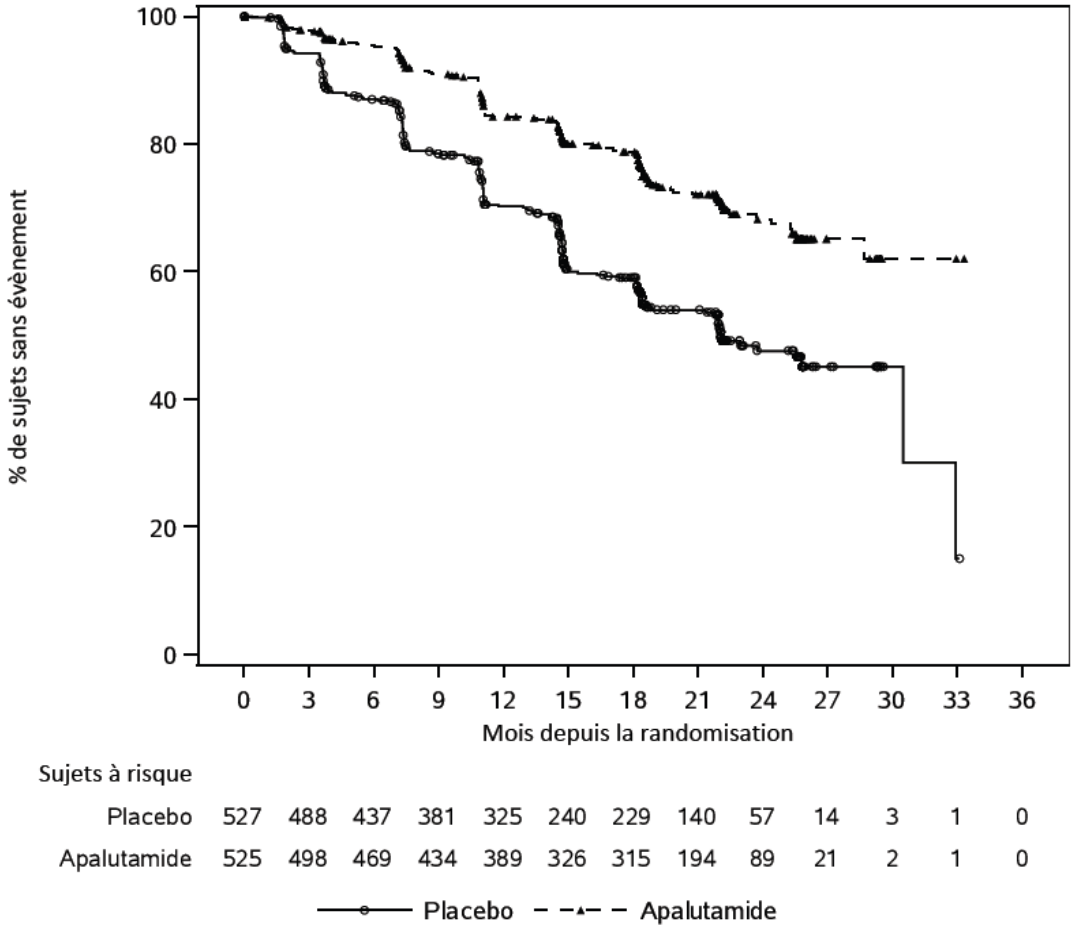


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression radiologique (rPFS) : Population mHSPC en intention de traiter (TITAN)



Le traitement par Erleada a retardé de façon statistiquement significative l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique (HR = 0,391, IC = 0,274 - 0,558 ; p < 0,0001), avec 61 % de réduction du risque pour les sujets du bras Erleada comparé au bras placebo.

SPARTAN : Cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (nmCRPC)

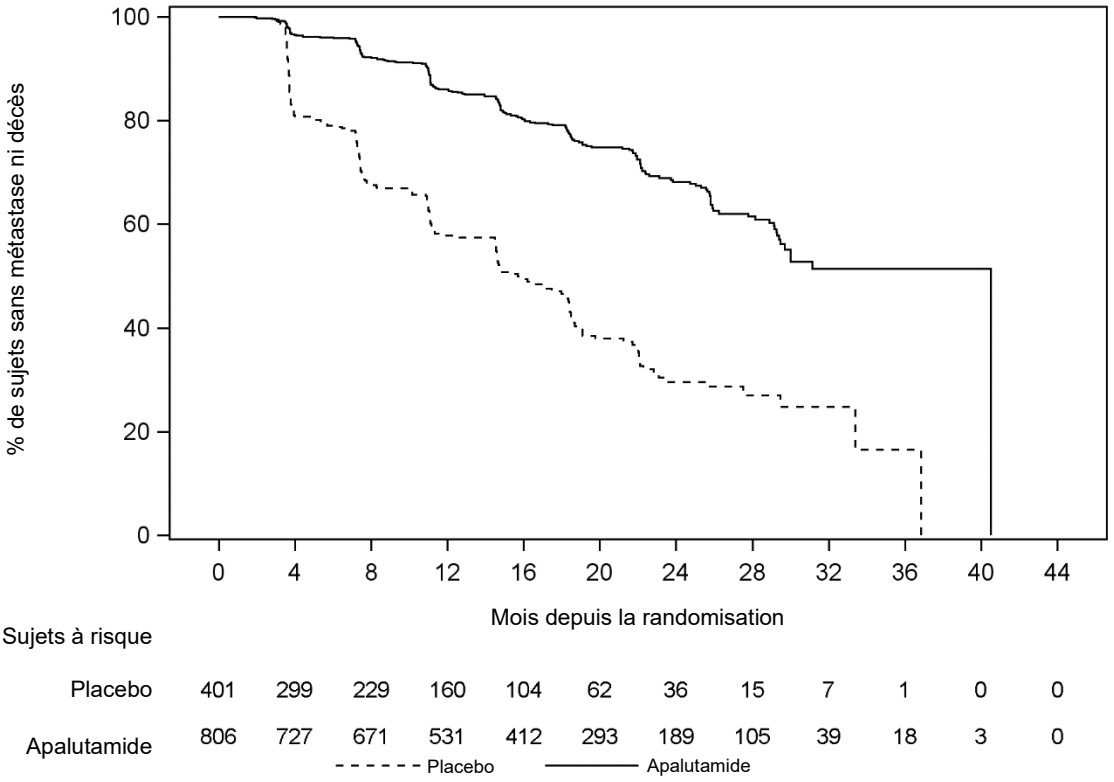
Dans une étude clinique multicentrique, en double aveugle (Étude ARN-509-003), au total, 1 207 patients atteints d'un nmCRPC ont été randomisés selon un rapport de 2:1 en vue de recevoir apalutamide par voie orale à la dose de 240 mg une fois par jour en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) (castration médicale ou castration chirurgicale antérieure) ou un placebo avec ADT. Les patients inclus avaient un temps de doublement du PSA, antigène spécifique de la prostate (PSADT) ≤ 10 mois, et étaient considérés à haut risque de maladie métastatique imminente et de décès dû au cancer de la prostate. Tous les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale ont reçu un traitement par ADT de manière continue pendant toute l'étude. Les résultats concernant le PSA étaient en aveugle et n'ont pas été utilisés pour l'arrêt du traitement. Les patients randomisés dans l'un ou l'autre des bras devaient poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie, définie par une revue de l'imagerie, centralisée indépendante en aveugle (BICR, blinded central imaging review), jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement, jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'au retrait du consentement.

Les caractéristiques démographiques des patients et de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 74 ans (intervalle : 48-97), et 26 % des patients étaient âgés d'au moins 80 ans. La distribution selon l'origine ethnique était la suivante : 66 % de patients d'origine ethnique caucasienne, 5,6 % de patients d'origine ethnique noire, 12 % de patients d'origine ethnique asiatique et 0,2 % d'autres origines ethniques. Soixante-dix-sept pourcent (77 %)

des patients dans les deux bras de traitement avaient déjà subi une intervention chirurgicale ou une radiothérapie de la prostate. Une majorité de patients avaient un score de Gleason de 7 ou plus (81 %). Quinze pourcent (15 %) des patients avaient des ganglions lymphatiques pelviens < 2 cm à l'inclusion dans l'étude. Soixante-treize pourcent (73 %) des patients avaient reçu un traitement antérieur par un antiandrogénique de première génération ; 69 % des patients avaient reçu du bicalutamide et 10 % avaient reçu du flutamide. Tous les patients inclus avaient une maladie non métastatique confirmée par la revue d'imagerie centralisée indépendante en aveugle et un Indice de Performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (IP ECOG) de 0 ou 1 à l'inclusion dans l'étude.

La survie sans métastase (MFS) était le critère d'évaluation principal, définie comme étant le délai entre la randomisation et la première preuve de métastase à distance, osseuse ou du tissu mou, confirmée par la revue d'imagerie centralisée indépendante (BICR) ou le décès toutes causes confondues, selon le premier évènement survenu. Le traitement par Erleada a amélioré de manière significative la MFS. Erleada a réduit le risque relatif de métastases à distance ou de décès de 70 % par rapport au placebo (HR = 0,30 ; IC à 95 % : 0,24-0,36 ; p < 0,0001). La MFS médiane était de 41 mois avec Erleada et de 16 mois avec le placebo (voir Figure 3). Une amélioration constante de la MFS avec Erleada a été observée pour tous les sous-groupes prédéfinis, incluant l'âge, l'origine, la région du monde, le statut nodal, le nombre d'hormonothérapies antérieures, la valeur du PSA à l'inclusion, le temps de doublement du PSA, l'indice ECOG à l'inclusion et l'utilisation d'un traitement d'épargne osseuse.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans métastase (MFS) dans l'Étude ARN-509-003

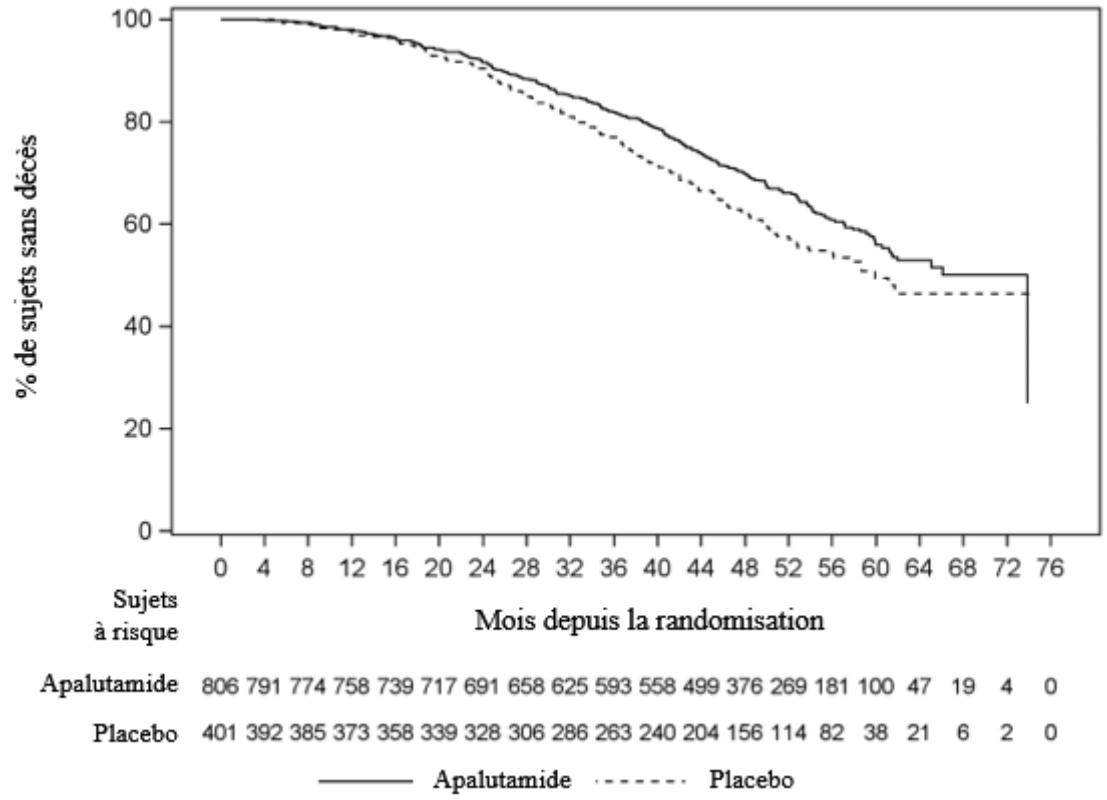


En tenant compte de toutes les données, les patients traités par Erleada et ADT ont montré une amélioration significative par rapport à ceux traités par ADT seule pour les critères d'évaluation secondaires suivants : temps jusqu'à métastase (HR = 0,28 ; IC à 95 % : 0,23-0,34 ; p < 0,0001), survie sans progression (PFS) (HR = 0,30 ; IC à 95 % : 0,25-0,36 ; p < 0,0001), temps jusqu'à progression symptomatique (HR = 0,57 ; IC à 95 % : 0,44-0,73 ; p < 0,0001) ; survie globale (OS) (HR = 0,78 ; IC à 95 % : 0,64-0,96 ; p = 0,0161) et temps jusqu'à initiation d'une chimiothérapie cytotoxique (HR = 0,63 ; IC à 95 % : 0,49-0,81 ; p = 0,0002).

Le temps jusqu'à progression symptomatique a été défini comme étant le délai entre la randomisation et l'apparition d'un événement associé d'ordre squelettique, des douleurs/symptômes nécessitant l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux systémique, ou la progression d'une tumeur locorégionale nécessitant une radiothérapie ou une intervention chirurgicale. Bien que le nombre global d'évènements soit petit, la différence entre les deux bras était suffisamment grande pour être statistiquement significative. Le traitement par Erleada diminue le risque de progression symptomatique de 43 % par comparaison au placebo (HR = 0,567 ; IC à 95 % : 0,445-0,725 ; p < 0,0001). Le temps médian jusqu'à progression symptomatique n'a été atteint dans aucun des groupes de traitement.

Avec un temps de suivi médian de 52,0 mois, les résultats montrent que le traitement par Erleada réduit significativement le risque de décès de 22 % par comparaison au placebo (HR = 0,784 ; IC à 95 % : 0,643-0,956 ; p bilatéral = 0,0161). L'OS médian était de 73,9 mois dans le bras Erleada et de 59,9 mois dans le bras placebo. La limite alpha pré-spécifiée ($p \leq 0,046$) a été rencontrée et la signification statistique a été atteinte. Cette amélioration a été démontrée bien que 19 % des patients du bras placebo aient reçu Erleada comme traitement ultérieur.

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (OS) dans l'Étude ARN-509-003 lors de l'analyse finale



Le traitement par Erleada réduit significativement le risque d'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique de 37 % par comparaison au placebo (HR = 0,629, IC à 95 % : 0,489-0,808 ; p = 0,0002) démontrant une amélioration statistiquement significative sous Erleada par rapport au placebo. Le temps médian jusqu'à l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique n'a été atteint dans aucun bras de traitement.

La PFS-2, définie comme étant le délai jusqu'au décès ou à la progression de la maladie selon le PSA, la radiographie ou une progression des symptômes sous ou après un premier traitement ultérieur) était plus longue chez les patients traités par Erleada que chez ceux ayant reçu le placebo. Les résultats démontrent une réduction de 44 % du risque de PFS-2 sous Erleada par rapport au placebo (HR = 0,565 ; IC à 95 % : 0,471-0,677 ; p < 0,0001).

Il n'y avait aucun effet péjoratif sur la qualité de vie globale liée à la santé suite à l'addition d'Erleada à l'ADT et que de faibles, mais non cliniquement significatives, différences dans la variation par rapport au J0 en faveur d'Erleada observés à l'analyse du FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) score total et sous-scores.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Erleada dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de cancer de la prostate avancé. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Suite à l'administration répétée d'une dose unique quotidienne, l'exposition à l'apalutamide (C_{max} et aire sous la courbe de concentration [ASC]) a augmenté de manière proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses de 30 à 480 mg. Suite à l'administration de 240 mg une fois par jour, l'état d'équilibre de l'apalutamide a été obtenu après 4 semaines, et le ratio d'accumulation moyen était d'environ 5 par rapport à une dose unique. À l'état d'équilibre, les valeurs moyennes (CV%) de C_{max} et d'ASC pour l'apalutamide étaient de 6 µg/mL (28 %) et de 100 µg.h/mL (32 %), respectivement. Les fluctuations quotidiennes des concentrations plasmatiques d'apalutamide étaient faibles, avec un ratio moyen des valeurs max/min de 1,63. Une augmentation de la clairance apparente (CL/F) a été observée avec une administration répétée, probablement due à l'induction du propre métabolisme de l'apalutamide.

À l'état d'équilibre, les valeurs moyennes (CV%) de C_{max} et d'ASC pour le principal métabolite actif, le N-desméthyl apalutamide, étaient de 5,9 µg/mL (18 %) et de 124 µg.h/mL (19 %), respectivement. Le N-desméthyl apalutamide se caractérise par un profil de concentration en fonction du temps plat à l'état d'équilibre avec un ratio moyen des valeurs min/max de 1,27. Le ratio moyen (CV%) de l'ASC métabolite/médicament parent du N-desméthyl apalutamide après administration répétée était d'environ 1,3 (21 %). En tenant compte de l'exposition systémique, de l'activité relative et des propriétés pharmacocinétiques, le N-desméthyl apalutamide a probablement contribué à l'activité clinique de l'apalutamide.

Absorption

Après administration orale, le temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) était de 2 heures (valeurs min-max de 1 à 5 heures). La biodisponibilité orale absolue moyenne est d'environ 100 %, indiquant que l'apalutamide est entièrement absorbé après administration orale.

L'administration d'apalutamide chez des sujets sains à jeun et ayant pris un repas à haute teneur en lipides, s'est traduite par l'absence de variations cliniquement pertinentes de la C_{max} et de l'ASC. Le temps médian pour atteindre la t_{max} a été retardé de 2 heures avec la prise de nourriture (voir rubrique 4.2).

L'apalutamide n'est pas ionisable dans des conditions de pH physiologique appropriées ; par conséquent, les agents réducteurs d'acidité (par ex. inhibiteur de la pompe à protons, agoniste du récepteur H_2, antiacides) ne devraient pas modifier la solubilité et la biodisponibilité de l'apalutamide.

In vitro, l'apalutamide et son métabolite, le N-desméthyl, sont des substrats de la P-gp. L'apalutamide étant complètement absorbé après administration par voie orale, la P-gp ne limite pas l'absorption de l'apalutamide, et, par conséquent, l'inhibition ou l'induction de la P-gp ne devrait pas modifier la biodisponibilité de l'apalutamide.

Distribution

Le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre de l'apalutamide est d'environ 276 litres. Le volume de distribution de l'apalutamide est supérieur au volume d'eau corporelle total, indiquant une distribution extravasculaire importante.

L'apalutamide et le N-desméthyl apalutamide sont liés à 96 % et 95 % aux protéines plasmatiques, respectivement, et se lient principalement à l'albumine sérique indépendamment de la concentration.

Biotransformation

Après une administration unique par voie orale de 240 mg d'apalutamide radiomarquée au ^{14}C, l'apalutamide, son métabolite actif, le N-desméthyl apalutamide, et un métabolite inactif, l'acide carboxylique, ont représenté la majorité de la radioactivité au ^{14}C dans le plasma, représentant respectivement 45 %, 44 % et 3 % de la radioactivité totale ^{14}C-ASC.

Le métabolisme est la voie principale d'élimination de l'apalutamide. Il est principalement métabolisé par le CYP2C8 et le CYP3A4 pour former le N-desméthyl apalutamide. L'apalutamide et le N-desméthyl apalutamide sont ensuite métabolisés sous forme inactive en acide carboxylique par la carboxylestérase. La contribution du CYP2C8 et du CYP3A4 dans le métabolisme de l'apalutamide est estimé à 58 % et à 13 % après administration d'une dose unique, mais ce degré de contribution devrait être différent à l'état d'équilibre en raison de l'induction du CYP3A4 par l'apalutamide après des doses répétées.

Élimination

L'apalutamide, principalement sous la forme de métabolites, est éliminé principalement par voie rénale. Après administration d'une dose orale unique d'apalutamide radiomarqué, 89 % de la radioactivité a été retrouvée dans les 70 jours suivant l'administration de la dose : 65 % ont été retrouvés dans les urines (1,2 % de la dose administrée sous forme d'apalutamide inchangé et 2,7 % sous forme de N-desméthyl apalutamide), et 24 % ont été retrouvés dans les fèces (1,5 % de la dose administrée sous forme d'apalutamide inchangé et 2 % sous forme de N-desméthyl apalutamide).

La clairance orale apparente (CL/F) d'apalutamide est de 1,3 L/h après une dose unique et augmente à 2,0 L/h à l'état d'équilibre après administration d'une dose quotidienne. La demi-vie efficace moyenne de l'apalutamide chez les patients est d'environ 3 jours à l'état d'équilibre.

Les données *in vitro* montrent que l'apalutamide et son métabolite, le N-desméthyl, ne sont pas des substrats de la BCRP, de l'OATP1B1 ni de l'OATP1B3.

Populations particulières

Les effets de l'insuffisance rénale, de l'insuffisance hépatique, de l'âge, de l'origine ethnique et d'autres facteurs extrinsèques sur la pharmacocinétique de l'apalutamide sont résumés ci-dessous.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique à l'insuffisance rénale n'a été réalisée avec l'apalutamide. D'après l'analyse de pharmacocinétique de population utilisant des données d'études cliniques chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) et chez des sujets sains, aucune différence significative de l'exposition systémique à l'apalutamide n'a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale préexistante légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] entre 30 et 89 mL/min/1,73 m^2; N=585) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale à l'inclusion (DFGe $\geq$ 90 mL/min/1,73 m^2; N=372). L'effet potentiel d'une insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale en phase terminale (DFGe $\leq$ 29 mL/min/1,73 m^2) n'a pas été établi en raison de données insuffisantes.

Insuffisance hépatique

Une étude spécifique à l'insuffisance hépatique a comparé l'exposition systémique de l'apalutamide et du N-desméthyl apalutamide chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (N=8, classe A de Child-Pugh, score moyen = 5,3) ou une insuffisance hépatique modérée (N=8, classe B de Child-Pugh, score moyen = 7,6) à l'inclusion, par rapport à des sujets témoins sains présentant une fonction hépatique normale (N=8). Après administration d'une dose orale unique de 240 mg d'apalutamide, le rapport des moyennes géométriques (RMG) de l'ASC et la C_{max} de l'apalutamide chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère étaient de 95 % et de 102 %, respectivement, et le RMG de l'ASC et la C_{max} de l'apalutamide chez ceux présentant une insuffisance hépatique modérée étaient de 113 % et de 104 %, respectivement, par rapport aux sujets témoins sains.

Une autre étude spécifique à l'insuffisance hépatique a comparé l'exposition systémique de l'apalutamide et du N-desméthyl apalutamide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère à l'inclusion (N=10, classe C de Child-Pugh, score moyen = 10,9), par rapport à des sujets témoins sains présentant une fonction hépatique normale (N=8). Après administration d'une dose orale unique de 120 mg ou 240 mg d'apalutamide, chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une fonction hépatique normale, respectivement, le rapport des moyennes géométriques (RMG) rapporté à la dose de l'ASC et la C_{max} de la fraction libre de l'apalutamide chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère étaient de 206 % et de 156 %, respectivement (voir rubrique 4.2).

Origine ethnique

D'après l'analyse de pharmacocinétique de population, aucune différence clinique pertinente n'a été observée concernant la pharmacocinétique de l'apalutamide entre les patients d'origine ethnique blanche (caucasiens, hispaniques ou latino-américains ; N=761), les patients d'origine ethnique noire (afro-américains ou originaires d'Afrique ; N=71), les patients d'origine ethnique asiatique (non japonais ; N=58) et les patients d'origine japonaise (N=58).

Âge

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'âge (intervalle : 18 à 94 ans) n'a pas d'influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique de l'apalutamide.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'apalutamide n'a pas montré de potentiel génotoxique dans une série de tests standards *in vitro* et *in vivo*.
L'apalutamide n'était pas cancérigène dans une étude de 6 mois chez la souris mâle transgénique (Tg.rasH2) à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg par jour, soit 1,2 et 0,5 fois, respectivement pour l'apalutamide et le N desméthyl apalutamide, l'exposition clinique (ASC) à la dose clinique recommandée de 240 mg/jour.

Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez des rats Sprague Dawley mâles, l'apalutamide a été administré par gavage oral à des doses de 5, 15 et 50 mg/kg/jour (0,2, 0,7 et 2,5 fois l'ASC chez les patients (exposition humaine à la dose recommandée de 240 mg), respectivement). Des manifestations néoplasiques ont été observées, notamment une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes testiculaires à cellules de Leydig à des doses supérieures ou égales à 5 mg/kg/jour, d'adénocarcinomes et de fibroadénomes mammaires à 15 mg/kg/jour ou 50 mg/kg/jour, et d'adénomes folliculaires de la thyroïde à 50 mg/kg/jour. Ces résultats ont été considérés comme spécifiques au rat et donc d'une pertinence limitée pour l'homme.

La fertilité masculine est susceptible d'être altérée lors du traitement par l'apalutamide d'après les résultats des études de toxicologie en administration répétée correspondant à l'activité pharmacologique de l'apalutamide. Lors d'études de toxicité par administration répétée chez des rats et des chiens mâles, une atrophie, une aspermie/hypospermie, une dégénérescence et/ou une

hyperplasie ou une hypertrophie du système reproducteur ont été observées à des doses correspondant à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés chez l'homme, d'après l'ASC.

Au cours d'une étude de fertilité chez des rats mâles, une diminution de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes, de l'accouplement et des taux de fertilité (après accouplement avec des femelles non traitées) ainsi qu'une réduction de la masse pondérale des glandes sexuelles secondaires et de l'épididyme ont été observées après 4 semaines d'administration à des doses correspondant à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés chez l'homme, d'après l'ASC. Les effets sur les rats mâles étaient réversibles 8 semaines après la dernière administration d'apalutamide.

Dans une étude préliminaire de toxicité sur le développement embryofoetal chez le rat, l'apalutamide a provoqué une toxicité sur le développement quand il était administré à des doses orales de 25, 50, ou 100 mg/kg/jour pendant la période d'organogénèse (jours de gestation 6 à 20). Sur la base de l'ASC, ces doses ont respectivement entrainé des expositions systémiques d'environ 2, 4 et 6 fois l'exposition chez l'homme à la dose de 240 mg/jour. Les résultats incluaient des femelles non gravides à 100 mg/kg/jour et une létalité embryofoetale (résorptions) à des doses ≥ 50 mg/kg/jour, une diminution de la distance anogénitale fœtale et une déformation de la glande pituitaire (de forme plus arrondie) à ≥ 25 mg/kg/jour. Des modifications squelettiques (phalanges non ossifiées, côte(s) thoraco-lombaire(s) courte(s) surnuméraire(s) et/ou anomalies de l'os hyoïde) ont été observés à des doses ≥ 25 mg/kg/jour, sans entraîner d'effet sur le poids moyen du fœtus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Succinate d'acétate d'hypromellose
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Cellulose microcristalline (silicifiée)

Pelliculage

Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Macrogol
Alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé)
Talc
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc, opaque, en polyéthylène à haute densité (PEHD), muni d'une fermeture de sécurité pour les enfants en polypropylène (PP). Chaque flacon contient 120 comprimés pelliculés et un total de 6 g de gel de silice dessiccant.

Plaquette en PVC-PCTFE avec opercule en aluminium à perforer, à l'intérieur d'un étui muni d'une sécurité pour les enfants.

- Chaque boîte pour 28 jours contient 112 comprimés pelliculés dans 4 étuis en carton de 28 comprimés pelliculés chacun.
- Chaque boîte pour 30 jours contient 120 comprimés pelliculés dans 5 étuis en carton de 24 comprimés pelliculés chacun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

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

EU/1/18/1342/001
EU/1/18/1342/002
EU/1/18/1342/003

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

Date de la première autorisation : 14 janvier 2019
Date du dernier renouvellement : 22 septembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

26/03/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erleada 240 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg d'apalutamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé gris bleuté à gris, de forme ovale (21 mm de long x 10 mm de large), avec l'inscription « E240 » imprimée sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Erleada est indiqué :
- dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique (voir rubrique 5.1).
- dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par apalutamide doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate.

Posologie

La dose recommandée est de 240 mg (un comprimé de 240 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale.

La castration médicale par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRHa) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès que possible le jour même, et reprendre le schéma normal le lendemain. Le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

Si une toxicité de grade ≥ 3 ou un effet indésirable intolérable est éprouvé par un patient, plutôt que d'arrêter définitivement le traitement, l'administration doit être suspendue jusqu'à amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 ou au grade d'origine, puis doit être reprise à la même dose ou à une dose réduite (180 mg ou 120 mg), si nécessaire. Pour connaître les effets indésirables les plus fréquents (voir rubrique 4.8).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

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

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère car l'apalutamide n'a pas été étudié dans cette population (voir rubrique 5.2). Si le traitement est initié, les patients doivent être surveillés pour les effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 et la dose réduite comme indiqué à la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh, respectivement) à l'instauration du traitement.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), la dose recommandée est de 120 mg (deux comprimés de 60 mg) en une prise quotidienne par voie orale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'apalutamide dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Voie orale.
Le comprimé doit être avalé entier afin de garantir la prise de la dose complète prévue. Le comprimé ne doit pas être écrasé ou coupé. Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Prise d'Erleada avec une boisson non gazeuse ou un aliment de consistance molle

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler le comprimé entier, Erleada peut être dispersé dans de l'eau non gazeuse, puis mélangé à l'une des boissons non gazeuses ou à l'un des aliments de consistance molle suivants : jus d'orange, thé vert, compote de pommes, yaourt à boire ou un volume d'eau supplémentaire, comme suit :

1. Placer le comprimé entier d'Erleada 240 mg dans une tasse. Ne pas écraser ou couper le comprimé.
2. Ajouter environ 10 mL (2 cuillères à café) d'eau non gazeuse afin de s'assurer que le comprimé est complètement dans l'eau.
3. Attendre 2 minutes jusqu'à ce que le comprimé soit morcelé et dispersé, puis remuer le mélange.
4. Ajouter 30 mL (6 cuillères à café ou 2 cuillères à soupe) d'une des boissons non gazeuses ou d'un des aliments de consistance molle suivants : jus d'orange, thé vert, compote de pommes, yaourt à boire ou volume d'eau supplémentaire, et remuer le mélange.
5. Avaler le mélange immédiatement.
6. Rincer la tasse avec suffisamment d'eau afin de s'assurer que toute la dose a été prise et la boire immédiatement.
7. Ne pas conserver le mélange médicament/aliment pour une utilisation ultérieure.

Administration par sonde de nutrition nasogastrique

Le comprimé d'Erleada 240 mg peut également être administré par une sonde de nutrition nasogastrique (sonde NG) 8 CH ou plus, comme suit :
1. Placer le comprimé entier d'Erleada 240 mg dans le corps d'une seringue (utiliser une seringue d'au moins 20 mL) et remplir 10 mL d'eau non gazeuse dans la seringue.
2. Attendre 10 minutes, puis agiter vigoureusement pour disperser complètement le contenu.
3. Administrer immédiatement par la sonde de nutrition nasogastrique.
4. Remplir à nouveau la seringue d'eau non gazeuse et administrer. Répéter l'opération jusqu'à ce qu'il ne reste plus aucun résidu de comprimé dans la seringue ou la sonde de nutrition.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Convulsions

Erleada n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs de prédisposition, parmi lesquels, entre autres, une lésion cérébrale sous-jacente, un accident vasculaire cérébral récent (moins d'un an), une tumeur cérébrale primitive ou des métastases cérébrales. Le traitement doit être arrêté définitivement chez les patients qui présentent des convulsions pendant le traitement par Erleada. Le risque de convulsion peut être accru en cas d'utilisation concomitante de médicaments abaissant le seuil épileptogène.

Au cours de deux études randomisées (SPARTAN et TITAN), des convulsions se sont produites chez 0,6 % des patients recevant apalutamide et chez 0,2 % des patients traités par placebo. Dans ces études, les patients ayant des antécédents de convulsions ou ayant des facteurs prédisposants aux convulsions ont été exclus.

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant la ré-administration d'Erleada chez des patients ayant présenté des convulsions.

Chutes et fractures

Des chutes et des fractures sont survenues chez des patients recevant apalutamide (voir rubrique 4.8). Le risque de fracture et de chute doit être évalué chez les patients avant d'instaurer le traitement par Erleada et doit continuer à être surveillé. La prise en charge doit être effectuée conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur et l'utilisation d'agents protecteurs des os doit être envisagée.

Cardiopathie ischémique et anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire

Des cardiopathies ischémiques et des anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire, incluant des évènements d'issue fatale, sont survenues chez des patients traités par apalutamide (voir rubrique 4.8). La majorité des patients avaient des facteurs de risque cardiaque/de maladie cérébrovasculaire ischémique. Une surveillance des signes et symptômes de cardiopathie ischémique et des anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire doit être effectuée chez les patients. La gestion des facteurs de risque tels que l'hypertension, le diabète ou les dyslipidémies doit être optimisée conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.

Utilisation concomitante d'autres médicaments

L'apalutamide est un inducteur enzymatique puissant et peut entraîner une diminution de l'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir rubrique 4.5). Une réévaluation des traitements concomitants doit être conduite quand le traitement par l'apalutamide est initié. L'utilisation concomitante d'apalutamide et de médicaments qui sont des substrats cibles de nombreuses enzymes du métabolisme ou de transporteurs (voir rubrique 4.5) doit généralement être évitée si leur effet thérapeutique pour le patient est important, et si leur posologie ne peut pas être facilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques.

L'administration concomitante d'apalutamide avec la warfarine et les anticoagulants coumariniques doit être évitée. Si Erleada est administré en même temps qu'un anticoagulant métabolisé par le CYP2C9 (tel que la warfarine ou l'acénocoumarol), une surveillance additionnelle du taux normalisé international (INR) doit être conduite (voir rubrique 4.5).

Antécédents récents de maladies cardiovasculaires

Les patients ayant eu une pathologie cardiovasculaire cliniquement significative au cours des 6 derniers mois, notamment angor sévère/instable, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, événement thromboembolique artériel ou veineux (par ex. embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, y compris accident ischémique transitoire), ou des arythmies ventriculaires cliniquement significatives, ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, la sécurité d'utilisation de l'apalutamide chez ces patients n'a pas été établie. Si Erleada est prescrit, les facteurs de risque, tels que l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie ou d'autres troubles cardiométaboliques, doivent être surveillés chez les patients ayant eu une maladie cardiovasculaire cliniquement significative (voir rubrique 4.8). Si nécessaire, les patients doivent être traités pour ces affections conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur après l'instauration d'Erleada.

Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT

Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risques de l'allongement de l'intervalle QT, et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice / risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par Erleada.

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des cas de réactions indésirables cutanées sévères incluant la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent engager le pronostic vital ou qui peuvent être d'issue fatale, ont été observés post-commercialisation dans le cadre du traitement par Erleada (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être informés des signes et symptômes évocateurs du syndrome DRESS ou du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/de la nécrolyse épidermique toxique (NET). Si ces symptômes sont observés, le traitement par Erleada doit être arrêté immédiatement et les patients doivent consulter un médecin sans attendre.

Erleada ne doit pas être ré-instauré chez les patients qui ont présenté un syndrome DRESS ou un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/une nécrolyse épidermique toxique (NET) lors d'un traitement par Erleada et une alternative de traitement doit être envisagée.

Pneumopathie interstitielle diffuse

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse ont été observés chez des patients traités par l'apalutamide, y compris des cas d'issue fatale. En cas d'apparition aiguë et/ou d'aggravation

inexpliquée de symptômes pulmonaires, le traitement par l'apalutamide doit être interrompu en attendant des examens complémentaires de ces symptômes. Si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée, l'apalutamide doit être arrêté et un traitement approprié doit être initié si nécessaire (voir rubrique 4.8).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 240 mg (1 comprimé), c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'élimination de l'apalutamide et la formation de son métabolite actif, le N-desméthyl apalutamide, s'effectue autant par l'intermédiaire du CYP2C8 que par celui du CYP3A4 à l'état d'équilibre. On n'attend aucune modification cliniquement significative de leur exposition globale résultant d'une interaction médicamenteuse avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4. L'apalutamide est un inducteur d'enzymes et de transporteurs et peut accélérer l'élimination de nombreux médicaments couramment utilisés.

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

Médicaments inhibiteurs du CYP2C8

Le CYP2C8 joue un rôle dans l'élimination de l'apalutamide et dans la formation de son métabolite actif. Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse, la C_{max} de l'apalutamide a diminué de 21 % tandis que l'ASC a augmenté de 68 % lors de la co-administration de 240 mg d'apalutamide en dose unique avec le gemfibrozil (inhibiteur puissant du CYP2C8). Pour les fractions actives (somme de l'apalutamide et du métabolite actif ajusté à l'activité), la C_{max} a diminué de 21 % tandis que l'ASC a augmenté de 45 %. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire lorsqu'Erleada est co-administré avec un inhibiteur puissant du CYP2C8 (gemfibrozil, clopidogrel, par exemple) ; toutefois, une réduction de la dose d'Erleada en fonction de la tolérance doit être envisagée (voir rubrique 4.2). Les inhibiteurs légers ou modérés du CYP2C8 ne devraient pas modifier l'exposition à l'apalutamide.

Médicaments inhibiteurs du CYP3A4

Le CYP3A4 joue un rôle dans l'élimination de l'apalutamide et dans la formation de son métabolite actif. Lors d'une étude d'interaction médicamenteuse, la C_{max} de l'apalutamide a diminué de 22 % tandis que l'ASC était similaire après la co-administration de 240 mg d'Erleada en dose unique avec l'itraconazole (inhibiteur puissant du CYP3A4). Pour les fractions actives (somme de l'apalutamide et de son métabolite actif ajusté en fonction de la puissance), la C_{max} a diminué de 22 %, tandis que l'ASC était, là encore, similaire. Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire lorsque Erleada est co-administré avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (kétoconazole, ritonavir, clarithromycine, par exemple) ; toutefois, une réduction de la dose d'Erleada en fonction de la tolérance doit être envisagée (voir rubrique 4.2). Les inhibiteurs légers ou modérés du CYP3A4 ne devraient pas modifier l'exposition à l'apalutamide.

Médicaments inducteurs du CYP3A4 ou du CYP2C8

Les effets des inducteurs du CYP3A4 ou du CYP2C8 sur la pharmacocinétique de l'apalutamide n'ont pas été évalués *in vivo*. D'après les résultats de l'étude d'interaction médicamenteuse réalisée avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ou un inhibiteur puissant du CYP2C8, les inducteurs du CYP3A4 ou du CYP2C8 ne devraient pas avoir d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'apalutamide et des fractions actives ; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsqu'Erleada est co-administré avec des inducteurs du CYP3A4 ou du CYP2C8.

Effet potentiel de l'apalutamide sur l'exposition à d'autres médicaments

L'apalutamide est un inducteur enzymatique puissant qui augmente la synthèse de nombreuses enzymes et transporteurs ; par conséquent, des interactions avec de nombreux médicaments substrats des enzymes ou des transporteurs couramment utilisés sont attendues. La diminution des concentrations plasmatiques peut être importante, et peut entraîner une perte ou une diminution de l'effet clinique. Il existe également un risque de formation accrue de métabolites actifs.

Enzymes métabolisant les médicaments

Des études *in vitro* ont montré que l'apalutamide et le N-desméthyl apalutamide sont des inducteurs modérés à puissants du CYP3A4 et du CYP2B6, des inhibiteurs modérés du CYP2B6 et du CYP2C8, et des inhibiteurs faibles du CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. L'apalutamide et le N-desméthyl apalutamide n'affectent pas le CYP1A2 et le CYP2D6 à des concentrations pertinentes sur le plan thérapeutique. L'effet de l'apalutamide sur les substrats du CYP2B6 n'a pas été évalué *in vivo*, et l'effet est actuellement inconnu. En cas de co-administration de substrats du CYP2B6 (par ex. éfavirenz) avec Erleada, il convient de surveiller les effets indésirables et d'évaluer la perte d'efficacité du substrat ; un ajustement posologique du substrat peut être nécessaire pour maintenir des concentrations plasmatiques optimales.

Chez l'homme, l'apalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et du CYP2C19, et un inducteur faible du CYP2C9. Dans une étude d'interactions médicamenteuses, avec une approche en association de traitements, la co-administration d'apalutamide avec des doses orales uniques de substrats sensibles du CYP a entraîné une diminution de 92 % de l'ASC du midazolam (substrat du CYP3A4), une diminution de 85 % de l'ASC de l'oméprazole (substrat du CYP2C19) et une diminution de 46 % de l'ASC de la S-warfarine (substrat du CYP2C9). L'apalutamide n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de l'exposition au substrat du CYP2C8. L'utilisation concomitante d'Erleada avec des médicaments qui sont principalement métabolisés par le CYP3A4 (darunavir, félodipine, midazolam, simvastatine, par exemple), le CYP2C19 (diazépam, oméprazole, par exemple), ou le CYP2C9 (warfarine, phénytoïne, par exemple) peut entraîner une exposition plus faible à ces médicaments. La substitution de ces médicaments est recommandée lorsque cela est possible ou, en cas de poursuite du traitement par ces médicaments, l'évaluation de la perte d'efficacité doit être réalisée. En cas d'administration avec de la warfarine, l'INR doit être surveillé pendant le traitement par Erleada.

L'induction du CYP3A4 par l'apalutamide suggère que l'UDP-glucuronyl-transférase (UGT) pourrait être également induite via l'activation du récepteur nucléaire PXR (Pregnane X receptor). L'administration concomitante d'Erleada avec des médicaments qui sont des substrats de l'UGT (lévothyroxine, acide valproïque, par exemple) peut entraîner une exposition plus faible à ces médicaments. En cas de co-administration de substrats de l'UGT avec Erleada, il convient d'évaluer la perte d'efficacité du substrat ; un ajustement posologique du substrat peut être nécessaire pour maintenir des concentrations plasmatiques optimales.

Transporteurs de médicaments

En clinique, l'apalutamide s'est montré être un faible inducteur de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine de résistance du cancer du sein (BRCP) et du polypeptide transporteur d'anion organique 1B1 (OATP1B1). Une étude d'interactions médicamenteuses avec une approche en association de traitements a montré que la co-administration d'apalutamide avec des doses orales uniques de substrats sensibles du transporteur a entraîné une diminution de 30 % de l'ASC du féxofénadine (substrat de la P-gp) et une diminution de 41 % de l'ASC de la rosuvastatine (substrat de la BCRP/OATP1B1) mais n'avait pas d'impact sur la C_{max}. L'utilisation concomitante d'Erleada avec des médicaments qui sont des substrats de la P-gp (colchicine, dabigatran étexilate, digoxine, par exemple), de la BCRP ou de l'OATP1B1 (lapatinib, méthotrexate, rosuvastatine, répaglinide, par exemple) peut diminuer l'exposition à ces médicaments. En cas de co-administration de substrats de la P-gp, de la BCRP ou de l'OATP1B1 avec Erleada, il convient d'évaluer la perte d'efficacité du

substrat ; un ajustement posologique du substrat peut être nécessaire pour maintenir des concentrations plasmatiques optimales.

Selon les données *in vitro*, l'inhibition du transporteur de cations organiques 2 (OCT2), du transporteur d'anion organique 3 (OAT3) et des protéines d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATEs) par l'apalutamide et son métabolite, le N-desméthyl, ne peut être exclue. Aucune inhibition *in vitro* du transporteur d'anion organique 1 (OAT1) n'a été observée.

Analogue de la GnRH

Chez les patients atteints de mHSPC recevant de l'acétate de leuproréline (un analogue de la GnRH), la co-administration avec l'apalutamide n'a pas eu d'effet apparent sur l'exposition à la leuproréline à l'état d'équilibre.

Interférences lors des tests de laboratoire

Des résultats faussement élevés du taux plasmatique de digoxine, avec le dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA), ont été identifiés chez des patients traités par apalutamide, indépendamment d'un traitement à la digoxine. Par conséquent, les résultats des taux plasmatiques de digoxine obtenus par CMIA doivent être interprétés avec prudence et confirmés par un autre type de dosage avant de prendre toute mesure concernant les doses de digoxine.
Médicaments allongeant l'intervalle QT

Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante d'Erleada avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou de médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques (par exemple halopéridol), etc., doit être évaluée avec précaution (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et femmes

La présence d'apalutamide ou de ses métabolites dans le sperme n'est pas connue. Erleada peut être nocif pour le développement du fœtus. Chez les patients ayant des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer, un préservatif doit être utilisé associé à une autre méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent la dernière prise d'Erleada.

Grossesse

Erleada est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubrique 4.3). D'après une étude sur la reproduction chez l'animal et son mécanisme d'action, Erleada peut nuire au fœtus et conduire à l'arrêt de la grossesse lorsqu'il est administré chez la femme enceinte. Il n'existe pas de donnée disponible sur l'utilisation d'Erleada pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'apalutamide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. On ne peut exclure un risque pour l'enfant allaité. Erleada ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

D'après les études réalisées chez l'animal, Erleada peut diminuer la fertilité chez les mâles aptes à la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Erleada n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, des convulsions ont été signalées chez des patients prenant Erleada. Les patients doivent être informés du risque lors de la conduite ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : fatigue (26 %), éruption cutanée (26 % tous grades confondus et 6 % de grade 3 ou 4), hypertension (22 %), bouffée de chaleur (18 %), arthralgie (17 %), diarrhée (16 %), chute (13 %) et poids diminué (13 %). Les autres effets indésirables importants incluent fractures (11 %), appétit diminué (11 %) et hypothyroïdie (8 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés pendant les études cliniques et/ou post-commercialisation sont classés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de Systèmes d'Organes	Effet indésirable et fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent : neutropénie
	Fréquence indéterminée : agranulocytose
Affections endocriniennes	Fréquent : hypothyroïdie[a]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : appétit diminué
	Fréquent : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
Affections du système nerveux	Fréquent : dysgueusie, anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire[b]
	Peu fréquent : convulsions[c] (voir rubrique 4.4), syndrome des jambes sans repos
Affections cardiaques	Fréquent : cardiopathie ischémique[d]
	Fréquence indéterminée : Allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires	Très fréquent : bouffée de chaleur, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée : pneumopathie interstitielle diffuse[e]
Affections gastrointestinales	Très fréquent : diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : éruption cutanée[f]
	Fréquent : prurit, alopécie
	Peu fréquent : éruption lichénoïde

	Fréquence indéterminée : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)[e], syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (SJS/NET)[e]
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent : fractures[g], arthralgie
	Fréquent : spasme musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : fatigue
Investigations	Très fréquent : perte de poids
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Très fréquent : chutes

[a] Inclut hypothyroïdie, augmentation de la thyréostimuline sanguine, diminution de la thyroxine, thyroïdite auto-immune, diminution de la thyroxine libre, diminution de la triiodothyronine

[b] Inclut accident ischémique transitoire, accident cérébrovasculaire, trouble cérébrovasculaire, accident ischémique cérébral, artériosclérose carotidienne, sténose carotidienne, hémiparésie, infarctus lacunaire, accident vasculaire cérébral lacunaire, infarctus cérébral thrombotique, encéphalopathie vasculaire, infarctus cérébelleux, infarctus cérébral et ischémie cérébrale

[c] Inclut morsure de langue

[d] Inclut angine de poitrine, angor instable, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde aigu, occlusion artérielle coronaire, sténose artérielle coronaire, syndrome coronaire aigu, athérosclérose de l'artère coronaire, épreuve d'effort cardiaque anormale, troponine augmentée, ischémie myocardique

[e] Voir rubrique 4.4

[f] Voir « Éruption cutanée » à la rubrique « Description d'une sélection d'effets indésirables »

[g] Inclut fracture des côtes, fracture vertébrale lombaire, fracture rachidienne par compression, fracture rachidienne, fracture du pied, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, fracture vertébrale thoracique, fracture du membre supérieur, fracture du sacrum, fracture de la main, fracture du pubis, fracture acétabulaire, fracture de la cheville, fracture par compression, fracture du cartilage costal, fracture des os du visage, fracture du membre inférieur, fracture ostéoporotique, fracture du poignet, fracture avulsion, fracture du péroné, fracture du coccyx, fracture du bassin, fracture du radius, fracture du sternum, fracture de fatigue, fracture de stress, fracture traumatique, fracture des vertèbres cervicales, fracture du col du fémur, fracture du tibia. Voir ci-dessous.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Éruption cutanée

L'éruption cutanée associée à l'apalutamide était le plus souvent décrite comme maculaire ou maculopapuleuse. L'éruption cutanée inclut : éruption, éruption maculopapuleuse, éruption généralisée, urticaire, éruption prurigineuse, éruption maculaire, conjonctivite, érythème polymorphe, éruption papuleuse, desquamation cutanée, éruption génitale, éruption érythémateuse, stomatite, éruption d'origine médicamenteuse, ulcération buccale, éruption pustuleuse, cloque, papule, pemphigoïde bulleuse, érosion cutanée, dermatite et éruption vésiculaire. Des effets indésirables d'éruption cutanée ont été rapportés chez 26 % des patients traités par apalutamide. Des éruptions cutanées de grade 3 (définies comme couvrant une surface corporelle [SC] > 30 %) ont été rapportées chez 6 % des patients traités par apalutamide.

Le nombre de jours médian avant l'apparition de l'éruption cutanée était de 83 jours. Chez soixante-dix-huit pourcents des patients, l'éruption s'est résolue dans un délai médian de 78 jours. Les médicaments utilisés ont inclus les corticoïdes topiques, les antihistaminiques oraux et 19 % des patients ont reçu des corticoïdes systémiques. Parmi les patients ayant présenté une éruption cutanée, le traitement a été interrompu chez 28 % d'entre eux et la dose réduite chez 14 % d'entre eux (voir rubrique 4.2). L'éruption cutanée est réapparue chez 59 % des patients ayant eu une interruption de traitement. Le traitement par apalutamide a été arrêté chez 7 % des patients ayant présenté une éruption cutanée.

Chutes et fractures

Dans l'étude ARN-509-003, des fractures ont été rapportées chez 11,7 % des patients traités par apalutamide et 6,5 % des patients traités par placebo. La moitié des patients a subi une chute dans les 7 jours précédant l'événement de fracture dans les deux groupes de traitement. Des chutes ont été

rapportées chez 15,6 % des patients traités par apalutamide *versus* 9,0 % des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.4).

Cardiopathie ischémique et anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire

Dans une étude randomisée chez des patients atteints de nmCRPC (SPARTAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4 % des patients traités par apalutamide et 3 % des patients ayant reçu le placebo. Dans une étude randomisée chez des patients atteints de mHSPC (TITAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4 % des patients traités par apalutamide et 2 % des patients ayant reçu le placebo. Au cours des études SPARTAN et TITAN, 6 patients (0,5 %) traités par apalutamide et 2 patients (0,2 %) ayant reçu le placebo sont décédés d'une cardiopathie ischémique (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude SPARTAN, avec une exposition médiane de 32,9 mois pour l'apalutamide et de 11,5 mois pour le placebo, des anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire sont survenues chez 4 % des patients traités par apalutamide et 1 % des patients ayant reçu le placebo (voir ci-dessus). Dans l'étude TITAN, des anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire sont survenues en une proportion similaire chez les patients des groupes apalutamide (1,5 %) et placebo (1,5 %). Au cours des études SPARTAN et TITAN, 2 patients traités par apalutamide (0,2 %) sont décédés d'une anomalie ischémique du système cérébrovasculaire et aucun patient ayant reçu le placebo n'est décédé des suites de cette anomalie (voir rubrique 4.4).

Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 8 % des patients traités par apalutamide et 2 % des patients sous placebo, selon les évaluations de la thyréostimuline (TSH) tous les 4 mois. Aucun événement indésirable de grade 3 ou 4 n'a été observé. Une hypothyroïdie s'est produite chez 30 % des patients recevant déjà une hormonothérapie thyroïdienne de substitution dans le bras apalutamide et chez 3 % des patients dans le bras placebo. Chez les patients ne recevant pas d'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, une hypothyroïdie s'est produite chez 7 % des patients traités par apalutamide et chez 2 % des patients recevant le placebo. L'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, lorsqu'elle est cliniquement indiquée, doit être instaurée ou ajustée à la dose (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage à l'apalutamide. En cas de surdosage, la prise d'Erleada doit être interrompue et un traitement symptomatique doit être instauré jusqu'à la diminution ou la disparition de la toxicité clinique. Aucun effet indésirable en cas de surdosage n'a été observé à ce jour ; le cas échéant, ces effets seraient similaires aux effets indésirables indiqués à la rubrique 4.8.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Thérapeutique endocrine, antiandrogènes, Code ATC : L02BB05

Mécanisme d'action

L'apalutamide est un inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes (RA), administré par voie orale, qui se lie directement au domaine de liaison du ligand du RA. L'apalutamide empêche la translocation nucléaire du RA, inhibe la liaison à l'ADN, ralentit la transcription médiée par le RA, et n'a pas d'activité agoniste sur le récepteur aux androgènes. L'apalutamide diminue la prolifération cellulaire tumorale et augmente l'apoptose entraînant une activité antitumorale puissante. Un métabolite majeur, le N-desméthyl apalutamide, représente un tiers de l'activité *in vitro* de l'apalutamide.

Diminution de l'antigène spécifique de la prostate (PSA)

L'apalutamide 240 mg par jour en association avec l'ADT chez les patients atteints de mHSPC (dans l'étude TITAN) a réduit le taux de PSA à des niveaux indétectables (< 0,2 ng/mL) à n'importe quel moment du suivi chez 68 % des patients, contre 32 % des patients prenant l'ADT seul. Le délai médian pour atteindre un taux de PSA indétectable chez les patients recevant l'apalutamide en association avec l'ADT était de 1,9 mois. L'apalutamide en association avec l'ADT a conduit à une réduction ≥ 50 % du taux de PSA par rapport aux valeurs initiales à n'importe quel moment du suivi chez 90 % des patients, contre 55 % des patients recevant l'ADT seul.

L'apalutamide 240 mg par jour en association avec l'ADT chez les patients atteints de nmCRPC (dans l'étude SPARTAN) a réduit le taux de PSA à des niveaux indétectables (< 0,2 ng/ml) à n'importe quel moment du suivi chez 38 % des patients, contre aucun des patients (0 %) prenant l'ADT seul. Le délai médian pour atteindre un taux de PSA indétectable chez les patients recevant l'apalutamide en association avec l'ADT était de 2,8 mois. L'apalutamide en association avec l'ADT a conduit à une réduction ≥ 50 % du taux de PSA par rapport aux valeurs initiales à n'importe quel moment du suivi chez 90 % des patients, contre 2,2 % des patients recevant l'ADT seul.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'apalutamide à la dose de 240 mg une fois par jour sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude multicentrique, en ouvert, non contrôlée, à un seul bras, consacrée au QT, menée chez 45 patients atteint de CRPC. A l'état d'équilibre, la variation moyenne maximum du QTcF par rapport à la référence était de 12,4 ms (borne supérieure de l'IC bilatéral à 90 % : 16,0 ms). Une analyse exposition/QT a suggéré une augmentation du QTcF dépendante de la concentration d'apalutamide et de son métabolite actif.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de l'apalutamide ont été évaluées au cours de deux études de phase 3 randomisées, contrôlées versus placebo : l'étude ARN-509-003 (nmCRPC) et l'étude 56021927PCR3002 (mHSPC).

TITAN : Cancer de la Prostate Métastatique Hormonosensible (mHSPC)

TITAN était une étude clinique multicentrique, multinationale, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, au cours de laquelle 1 052 patients atteints de mHSPC ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit l'apalutamide par voie orale à la dose de 240 mg une fois par jour (N = 525) soit un placebo une fois par jour (N = 527). Tous les patients devaient présenter au moins une métastase osseuse à la scintigraphie osseuse au Technetium^{99m}. Les patients étaient exclus si la localisation des métastases était limitée aux ganglions lymphatiques ou aux viscères (par exemple, foie ou poumon). Tous les patients inclus dans l'étude TITAN ont reçu un traitement concomitant par

analogue de la GnRH ou avaient précédemment subi une orchidectomie bilatérale. Environ 11 % des patients avaient reçu un traitement préalable par docétaxel (maximum de 6 cycles, dernière dose ≤ 2 mois avant la randomisation et réponse maintenue avant la randomisation). Les critères d'exclusion incluaient la présence de métastases cérébrales connues ; un traitement antérieur par un autre antiandrogène de nouvelle génération (par exemple enzalutamide), par un inhibiteur du CYP17 (par exemple l'acétate d'abiratérone), par une immunothérapie (par exemple sipuleucel-T), par un agent radiopharmaceutique ou par un autre traitement du cancer de la prostate ; ou des antécédents de convulsions ou un état pouvant prédisposer à des convulsions. Les patients ont été stratifiés selon leur score de Gleason au diagnostic, l'utilisation précédente de docétaxel, et la région géographique. Les patients atteints de mHSPC haut et bas volume étaient éligibles pour cette étude. Une maladie de haut volume était définie par la présence de métastases viscérales et d'au moins 1 lésion osseuse ou par la présence d'au moins 4 lésions osseuses, avec au moins 1 lésion osseuse en dehors de la colonne vertébrale ou du bassin. Une maladie de bas volume était définie par la présence de lésion(s) osseuse(s) ne répondant pas à la définition du haut volume.

Les caractéristiques démographiques des patients et de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 68 ans (intervalle : 43-94), et 23 % des patients étaient âgés d'au moins 75 ans. La distribution selon l'origine ethnique était la suivante : 68 % de patients d'origine ethnique caucasienne, 22 % de patients d'origine ethnique asiatique et 2 % de patients d'origine ethnique noire. Soixante-trois pourcent (63 %) des patients avaient une maladie de haut volume et 37 % une maladie de bas volume. Seize pourcent (16 %) des patients avaient déjà subi une intervention chirurgicale, une radiothérapie de la prostate ou les deux. Une majorité de patients avaient un score de Gleason de 7 ou plus (92 %). Soixante-huit pourcent (68 %) des patients avaient reçu un traitement antérieur par un antiandrogénique de première génération au stade non métastatique. Bien que les critères de résistance à la castration n'aient pas été déterminés à l'inclusion, 94 % des patients ont présenté une diminution de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) entre l'initiation du traitement par suppression androgénique (ADT) et la première dose d'apalutamide ou du placebo. Tous les patients inclus excepté un dans le groupe placebo avaient un Indice de Performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (IP ECOG) de 0 ou 1 à l'inclusion dans l'étude. Parmi les patients ayant arrêté le traitement à l'étude (N = 271 dans le bras placebo et N = 170 dans le bras Erleada), le motif d'arrêt le plus fréquent dans les deux bras était la progression de la maladie. La proportion de patients ayant reçu par la suite un autre traitement anticancéreux était plus importante dans le bras placebo (73 %) comparé au bras Erleada (54 %).

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (OS) et la survie sans progression radiologique (rPFS). Les résultats d'efficacité de TITAN sont résumés dans le tableau 2 et sur les figures 1 et 2.

Tableau 2 : Résumé des résultats d'efficacité – Population mHSPC en intention de traiter (TITAN)

Critère	**Erleada N=525**	**Placebo N=527**
Survie globale primaire[a]		
Décès (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	NE (NE – NE)	NE (NE – NE)
Hazard Ratio (IC à 95 %)[b]	0,671 (0,507 – 0,890)	
p-value[c]	0,0053	
Survie globale actualisée[d]		
Décès (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	NE (NE – NE)	52 (42, NE)
Hazard Ratio (IC à 95 %)[b]	0,651 (0,534 – 0,793)	
p-value[c,e]	< 0,0001	
Survie sans progression radiologique		
Progression de la maladie ou décès (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	NE (NE – NE)	22,08 (18,46 – 32,92)

Hazard Ratio (IC à 95 %)[b]	0,484 (0,391 – 0,600)	
p-value[c]	<0,0001	

[a] Basée sur l'analyse intermédiaire prédéfinie avec une durée médiane de suivi de 22 mois.

[b] Le Hazard Ratio est dérivé d'un modèle à risques proportionnels. Un Hazard Ratio < 1 est en faveur du traitement actif.

[c] La valeur de p est dérivée d'un test du log-rank ajusté sur le score de Gleason au diagnostic (≤ 7 vs > 7), sur la région (AN/UE vs autres pays) et sur l'utilisation précédente de docétaxel (Oui vs Non).

[d] Durée médiane de suivi de 44 mois.

[e] Cette valeur de p est nominale plutôt que d'être utilisée pour un test statistique formel.

NE = Non évaluable

Une amélioration statistiquement significative de l'OS et de la rPFS a été démontrée chez les patients randomisés pour recevoir Erleada comparé aux patients randomisés pour recevoir le placebo dans l'analyse primaire. Une analyse actualisée de l'OS a été réalisée au moment de l'analyse finale de l'étude, lorsque 405 décès ont été observés avec un suivi médian de 44 mois. Les résultats de cette analyse actualisée étaient cohérents avec ceux de l'analyse intermédiaire prédéfinie. L'amélioration de l'OS a été démontrée même si 39 % des patients du bras placebo ont reçu Erleada après le crossover, avec une durée médiane de traitement de 15 mois après passage à Erleada.

Une amélioration similaire de la rPFS a été observée dans les différents sous-groupes de patients, notamment avec maladie de haut ou bas volume, stade métastatique au diagnostic (M0 ou M1), utilisation précédente de docétaxel (oui ou non), âge (< 65 ans, ≥ 65 ans ou ≥ 75 ans), PSA à l'inclusion supérieur à la médiane (oui ou non) et nombre de lésions osseuses (≤ 10 ou > 10).

Une amélioration similaire de l'OS a été observée dans les différents sous-groupes de patients, notamment avec maladie de haut ou bas volume, stade métastatique au diagnostic (M0 ou M1), et score de Gleason au diagnostic (≤ 7 ou > 7).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (OS) actualisée ; Population mHSPC en intention de traiter (TITAN)

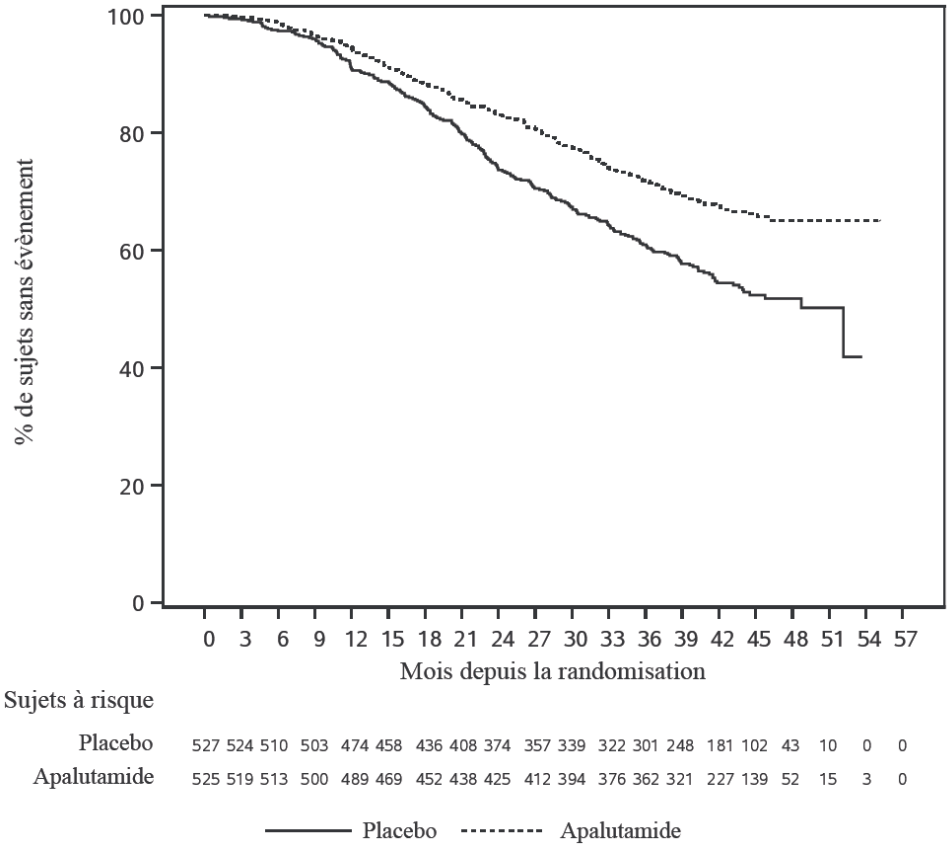
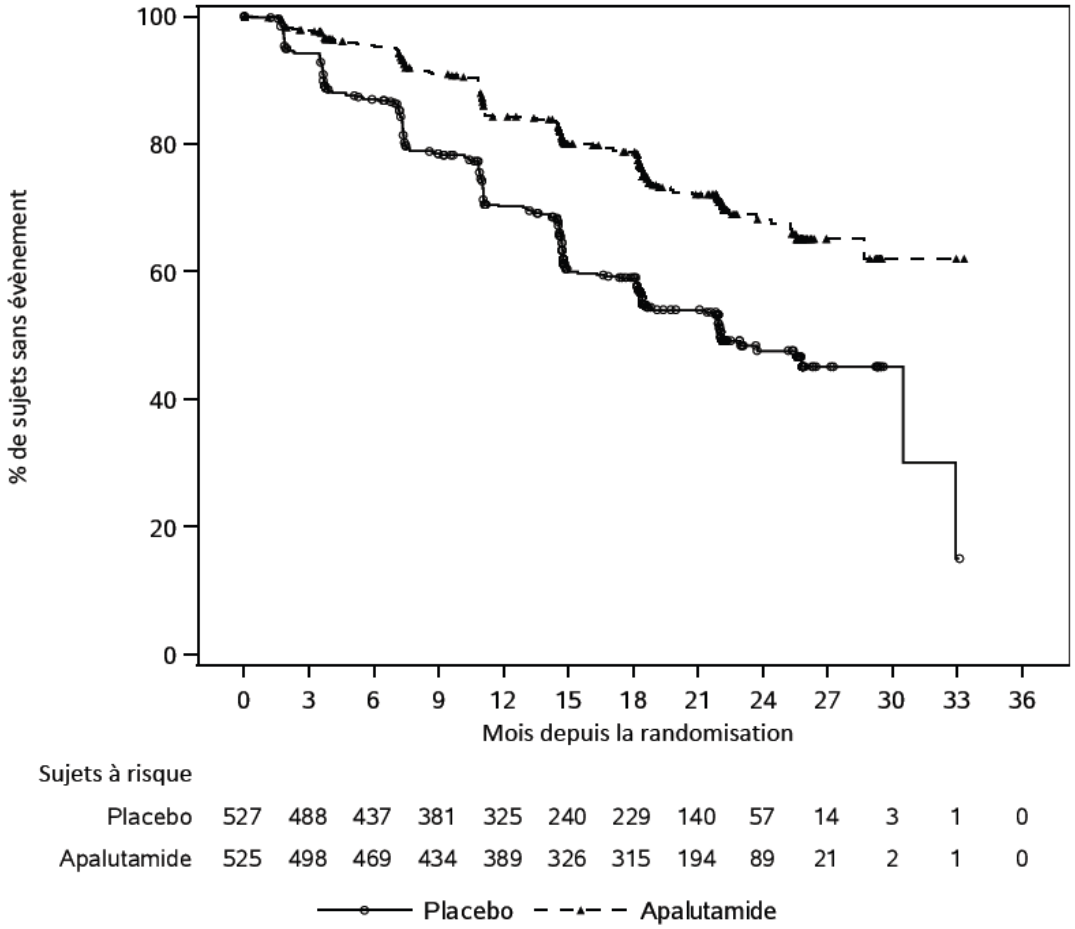


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression radiologique (rPFS) : Population mHSPC en intention de traiter (TITAN)



Le traitement par Erleada a retardé de façon statistiquement significative l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique (HR = 0,391, IC = 0,274 - 0,558 ; p < 0,0001), avec 61% de réduction du risque pour les sujets du bras Erleada comparé au bras placebo.

SPARTAN : Cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (nmCRPC)

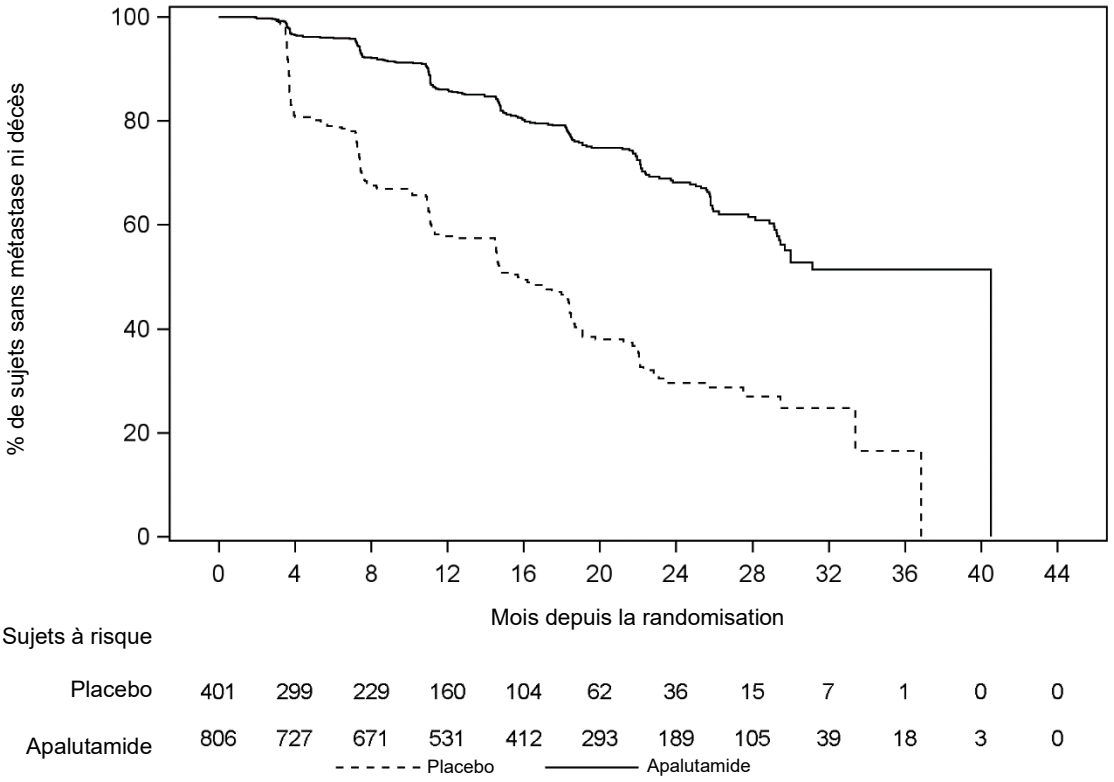
Dans une étude clinique multicentrique, en double aveugle (Étude ARN-509-003), au total, 1 207 patients atteints d'un nmCRPC ont été randomisés selon un rapport de 2:1 en vue de recevoir apalutamide par voie orale à la dose de 240 mg une fois par jour en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) (castration médicale ou castration chirurgicale antérieure) ou un placebo avec ADT. Les patients inclus avaient un temps de doublement du PSA, antigène spécifique de la prostate (PSADT) ≤ 10 mois, et étaient considérés à haut risque de maladie métastatique imminente et de décès dû au cancer de la prostate. Tous les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale ont reçu un traitement par ADT de manière continue pendant toute l'étude. Les résultats concernant le PSA étaient en aveugle et n'ont pas été utilisés pour l'arrêt du traitement. Les patients randomisés dans l'un ou l'autre des bras devaient poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie, définie par une revue de l'imagerie, centralisée indépendante en aveugle (BICR, blinded central imaging review), jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement, jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'au retrait du consentement.

Les caractéristiques démographiques des patients et de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 74 ans (intervalle : 48-97), et 26 % des patients étaient âgés d'au moins 80 ans. La distribution selon l'origine ethnique était la suivante : 66 % de patients d'origine ethnique caucasienne, 5,6 % de patients d'origine ethnique noire, 12 % de patients d'origine ethnique asiatique et 0,2 % d'autres origines ethniques. Soixante-dix-sept pourcent (77 %)

des patients dans les deux bras de traitement avaient déjà subi une intervention chirurgicale ou une radiothérapie de la prostate. Une majorité de patients avaient un score de Gleason de 7 ou plus (81 %). Quinze pourcent (15 %) des patients avaient des ganglions lymphatiques pelviens < 2 cm à l'inclusion dans l'étude. Soixante-treize pourcent (73 %) des patients avaient reçu un traitement antérieur par un antiandrogénique de première génération ; 69 % des patients avaient reçu du bicalutamide et 10 % avaient reçu du flutamide. Tous les patients inclus avaient une maladie non métastatique confirmée par la revue d'imagerie centralisée indépendante en aveugle et un Indice de Performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (IP ECOG) de 0 ou 1 à l'inclusion dans l'étude.

La survie sans métastase (MFS) était le critère d'évaluation principal, définie comme étant le délai entre la randomisation et la première preuve de métastase à distance, osseuse ou du tissu mou, confirmée par la revue d'imagerie centralisée indépendante (BICR) ou le décès toutes causes confondues, selon le premier évènement survenu. Le traitement par Erleada a amélioré de manière significative la MFS. Erleada a réduit le risque relatif de métastases à distance ou de décès de 70 % par rapport au placebo (HR = 0,30 ; IC à 95 % : 0,24-0,36 ; p < 0,0001). La MFS médiane était de 41 mois avec Erleada et de 16 mois avec le placebo (voir Figure 3). Une amélioration constante de la MFS avec Erleada a été observée pour tous les sous-groupes prédéfinis, incluant l'âge, l'origine, la région du monde, le statut nodal, le nombre d'hormonothérapies antérieures, la valeur du PSA à l'inclusion, le temps de doublement du PSA, l'indice ECOG à l'inclusion et l'utilisation d'un traitement d'épargne osseuse.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans métastase (MFS) dans l'Étude ARN-509-003

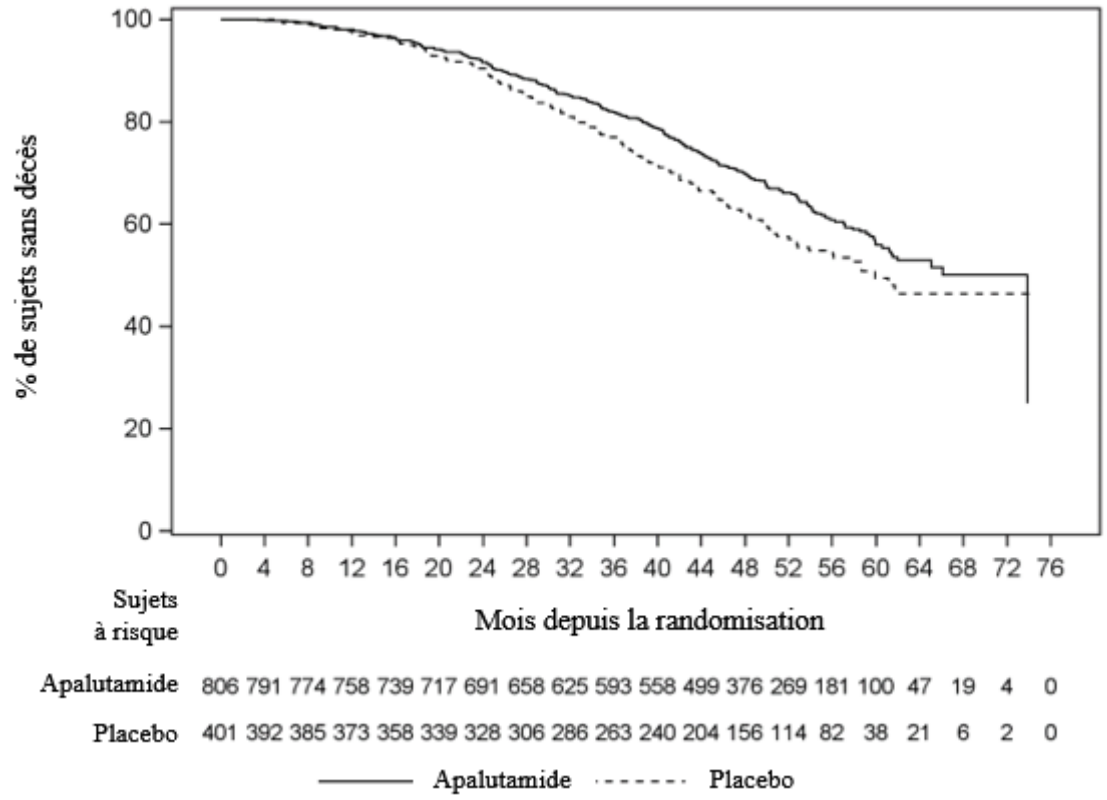


En tenant compte de toutes les données, les patients traités par Erleada et ADT ont montré une amélioration significative par rapport à ceux traités par ADT seule pour les critères d'évaluation secondaires suivants : temps jusqu'à métastase (HR = 0,28 ; IC à 95 % : 0,23-0,34 ; p < 0,0001), survie sans progression (PFS) (HR = 0,30 ; IC à 95 % : 0,25-0,36 ; p < 0,0001), temps jusqu'à progression symptomatique (HR = 0,57 ; IC à 95 % : 0,44-0,73 ; p < 0,0001) ; survie globale (OS) (HR = 0,78 ; IC à 95 % : 0,64-0,96 ; p = 0,0161) et temps jusqu'à initiation d'une chimiothérapie cytotoxique (HR = 0,63 ; IC à 95 % : 0,49-0,81 ; p = 0,0002).

Le temps jusqu'à progression symptomatique a été défini comme étant le délai entre la randomisation et l'apparition d'un événement associé d'ordre squelettique, des douleurs/symptômes nécessitant l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux systémique, ou la progression d'une tumeur locorégionale nécessitant une radiothérapie ou une intervention chirurgicale. Bien que le nombre global d'évènements soit petit, la différence entre les deux bras était suffisamment grande pour être statistiquement significative. Le traitement par Erleada diminue le risque de progression symptomatique de 43 % par comparaison au placebo (HR = 0,567 ; IC à 95 % : 0,445-0,725 ; p < 0,0001). Le temps médian jusqu'à progression symptomatique n'a été atteint dans aucun des groupes de traitement.

Avec un temps de suivi médian de 52,0 mois, les résultats montrent que le traitement par Erleada réduit significativement le risque de décès de 22 % par comparaison au placebo (HR = 0,784 ; IC à 95 % : 0,643-0,956 ; p bilatéral = 0,0161). L'OS médian était de 73,9 mois dans le bras Erleada et de 59,9 mois dans le bras placebo. La limite alpha pré-spécifiée ($p \leq 0,046$) a été rencontrée et la signification statistique a été atteinte. Cette amélioration a été démontrée bien que 19 % des patients du bras placebo aient reçu Erleada comme traitement ultérieur.

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (OS) dans l'Étude ARN-509-003 lors de l'analyse finale



Le traitement par Erleada réduit significativement le risque d'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique de 37 % par comparaison au placebo (HR = 0,629, IC à 95 % : 0,489-0,808 ; p = 0,0002) démontrant une amélioration statistiquement significative sous Erleada par rapport au placebo. Le temps médian jusqu'à l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique n'a été atteint dans aucun bras de traitement.

La PFS-2, définie comme étant le délai jusqu'au décès ou à la progression de la maladie selon le PSA, la radiographie ou une progression des symptômes sous ou après un premier traitement ultérieur) était plus longue chez les patients traités par Erleada que chez ceux ayant reçu le placebo. Les résultats démontrent une réduction de 44 % du risque de PFS-2 sous Erleada par rapport au placebo (HR = 0,565 ; IC à 95 % : 0,471-0,677 ; p < 0,0001).

Il n'y avait aucun effet péjoratif sur la qualité de vie globale liée à la santé suite à l'addition d'Erleada à l'ADT et que de faibles, mais non cliniquement significatives, différences dans la variation par rapport au J0 en faveur d'Erleada observés à l'analyse du FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) score total et sous-scores.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Erleada dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de cancer de la prostate avancé. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Suite à l'administration répétée d'une dose unique quotidienne, l'exposition à l'apalutamide (C_{max} et aire sous la courbe de concentration [ASC]) a augmenté de manière proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses de 30 à 480 mg. Suite à l'administration de 240 mg une fois par jour, l'état d'équilibre de l'apalutamide a été obtenu après 4 semaines, et le ratio d'accumulation moyen était d'environ 5 par rapport à une dose unique. À l'état d'équilibre, les valeurs moyennes (CV%) de C_{max} et d'ASC pour l'apalutamide étaient de 6 µg/mL (28 %) et de 100 µg.h/mL (32 %), respectivement. Les fluctuations quotidiennes des concentrations plasmatiques d'apalutamide étaient faibles, avec un ratio moyen des valeurs max/min de 1,63. Une augmentation de la clairance apparente (CL/F) a été observée avec une administration répétée, probablement due à l'induction du propre métabolisme de l'apalutamide.

À l'état d'équilibre, les valeurs moyennes (CV%) de C_{max} et d'ASC pour le principal métabolite actif, le N-desméthyl apalutamide, étaient de 5,9 µg/mL (18 %) et de 124 µg.h/mL (19 %), respectivement. Le N-desméthyl apalutamide se caractérise par un profil de concentration en fonction du temps plat à l'état d'équilibre avec un ratio moyen des valeurs min/max de 1,27. Le ratio moyen (CV%) de l'ASC métabolite/médicament parent du N-desméthyl apalutamide après administration répétée était d'environ 1,3 (21 %). En tenant compte de l'exposition systémique, de l'activité relative et des propriétés pharmacocinétiques, le N-desméthyl apalutamide a probablement contribué à l'activité clinique de l'apalutamide.

Absorption

Après administration orale, le temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) était de 2 heures (valeurs min-max de 1 à 5 heures). La biodisponibilité orale absolue moyenne est d'environ 100 %, indiquant que l'apalutamide est entièrement absorbé après administration orale.

L'administration d'apalutamide chez des sujets sains à jeun et ayant pris un repas à haute teneur en lipides, s'est traduite par l'absence de variations cliniquement pertinentes de la C_{max} et de l'ASC. Le temps médian pour atteindre la t_{max} a été retardé de 2 heures avec la prise de nourriture (voir rubrique 4.2).

L'apalutamide n'est pas ionisable dans des conditions de pH physiologique appropriées ; par conséquent, les agents réducteurs d'acidité (par ex. inhibiteur de la pompe à protons, agoniste du récepteur H_2, antiacides) ne devraient pas modifier la solubilité et la biodisponibilité de l'apalutamide.

In vitro, l'apalutamide et son métabolite, le N-desméthyl, sont des substrats de la P-gp. L'apalutamide étant complètement absorbé après administration par voie orale, la P-gp ne limite pas l'absorption de l'apalutamide, et, par conséquent, l'inhibition ou l'induction de la P-gp ne devrait pas modifier la biodisponibilité de l'apalutamide.

Distribution

Le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre de l'apalutamide est d'environ 276 litres. Le volume de distribution de l'apalutamide est supérieur au volume d'eau corporelle total, indiquant une distribution extravasculaire importante.

L'apalutamide et le N-desméthyl apalutamide sont liés à 96 % et 95 % aux protéines plasmatiques, respectivement, et se lient principalement à l'albumine sérique indépendamment de la concentration.

Biotransformation

Après une administration unique par voie orale de 240 mg d'apalutamide radiomarquée au ^{14}C, l'apalutamide, son métabolite actif, le N-desméthyl apalutamide, et un métabolite inactif, l'acide carboxylique, ont représenté la majorité de la radioactivité au ^{14}C dans le plasma, représentant respectivement 45 %, 44 % et 3 % de la radioactivité totale ^{14}C-ASC.

Le métabolisme est la voie principale d'élimination de l'apalutamide. Il est principalement métabolisé par le CYP2C8 et le CYP3A4 pour former le N-desméthyl apalutamide. L'apalutamide et le N-desméthyl apalutamide sont ensuite métabolisés sous forme inactive en acide carboxylique par la carboxylestérase. La contribution du CYP2C8 et du CYP3A4 dans le métabolisme de l'apalutamide est estimé à 58 % et à 13 % après administration d'une dose unique, mais ce degré de contribution devrait être différent à l'état d'équilibre en raison de l'induction du CYP3A4 par l'apalutamide après des doses répétées.

Élimination

L'apalutamide, principalement sous la forme de métabolites, est éliminé principalement par voie rénale. Après administration d'une dose orale unique d'apalutamide radiomarqué, 89 % de la radioactivité a été retrouvée dans les 70 jours suivant l'administration de la dose : 65 % ont été retrouvés dans les urines (1,2 % de la dose administrée sous forme d'apalutamide inchangé et 2,7 % sous forme de N-desméthyl apalutamide), et 24 % ont été retrouvés dans les fèces (1,5 % de la dose administrée sous forme d'apalutamide inchangé et 2 % sous forme de N-desméthyl apalutamide).

La clairance orale apparente (CL/F) d'apalutamide est de 1,3 L/h après une dose unique et augmente à 2,0 L/h à l'état d'équilibre après administration d'une dose quotidienne. La demi-vie efficace moyenne de l'apalutamide chez les patients est d'environ 3 jours à l'état d'équilibre.

Les données *in vitro* montrent que l'apalutamide et son métabolite, le N-desméthyl, ne sont pas des substrats de la BCRP, de l'OATP1B1 ni de l'OATP1B3.

Populations particulières

Les effets de l'insuffisance rénale, de l'insuffisance hépatique, de l'âge, de l'origine ethnique et d'autres facteurs extrinsèques sur la pharmacocinétique de l'apalutamide sont résumés ci-dessous.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique à l'insuffisance rénale n'a été réalisée avec l'apalutamide. D'après l'analyse de pharmacocinétique de population utilisant des données d'études cliniques chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) et chez des sujets sains, aucune différence significative de l'exposition systémique à l'apalutamide n'a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale préexistante légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] entre 30 et 89 mL/min/1,73 m^2 ; N=585) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale à l'inclusion (DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m^2 ; N=372). L'effet potentiel d'une insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale en phase terminale (DFGe ≤ 29 mL/min/1,73 m^2) n'a pas été établi en raison de données insuffisantes.

Insuffisance hépatique

Une étude spécifique à l'insuffisance hépatique a comparé l'exposition systémique de l'apalutamide et du N-desméthyl apalutamide chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (N=8, classe A de Child-Pugh, score moyen = 5,3) ou une insuffisance hépatique modérée (N=8, classe B de Child-Pugh, score moyen = 7,6) à l'inclusion, par rapport à des sujets témoins sains présentant une fonction hépatique normale (N=8). Après administration d'une dose orale unique de 240 mg d'apalutamide, le rapport des moyennes géométriques (RMG) de l'ASC et la C_{max} de l'apalutamide chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère étaient de 95 % et de 102 %, respectivement, et le RMG de l'ASC et la C_{max} de l'apalutamide chez ceux présentant une insuffisance hépatique modérée étaient de 113 % et de 104 %, respectivement, par rapport aux sujets témoins sains.

Une autre étude spécifique à l'insuffisance hépatique a comparé l'exposition systémique de l'apalutamide et du N-desméthyl apalutamide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère à l'inclusion (N=10, classe C de Child-Pugh, score moyen = 10,9), par rapport à des sujets témoins sains présentant une fonction hépatique normale (N=8). Après administration d'une dose orale unique de 120 mg ou 240 mg d'apalutamide chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une fonction hépatique normale, respectivement, le rapport des moyennes géométriques (RMG) rapporté à la dose de l'ASC et la C_{max} de la fraction libre de l'apalutamide chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère étaient de 206 % et de 156 %, respectivement (voir rubrique 4.2).

Origine ethnique

D'après l'analyse de pharmacocinétique de population, aucune différence clinique pertinente n'a été observée concernant la pharmacocinétique de l'apalutamide entre les patients d'origine ethnique blanche (caucasiens, hispaniques ou latino-américains ; N=761), les patients d'origine ethnique noire (afro-américains ou originaires d'Afrique ; N=71), les patients d'origine ethnique asiatique (non japonais ; N=58) et les patients d'origine japonaise (N=58).

Âge

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'âge (intervalle : 18 à 94 ans) n'a pas d'influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique de l'apalutamide.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'apalutamide n'a pas montré de potentiel génotoxique dans une série de tests standards *in vitro* et *in vivo*.
L'apalutamide n'était pas cancérigène dans une étude de 6 mois chez la souris mâle transgénique (Tg.rasH2) à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg par jour, soit 1,2 et 0,5 fois, respectivement pour l'apalutamide et le N desméthyl apalutamide, l'exposition clinique (ASC) à la dose clinique recommandée de 240 mg/jour.

Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez des rats Sprague Dawley mâles, l'apalutamide a été administré par gavage oral à des doses de 5, 15 et 50 mg/kg/jour (0,2, 0,7 et 2,5 fois l'ASC chez les patients (exposition humaine à la dose recommandée de 240 mg), respectivement). Des manifestations néoplasiques ont été observées, notamment une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes testiculaires à cellules de Leydig à des doses supérieures ou égales à 5 mg/kg/jour, d'adénocarcinomes et de fibroadénomes mammaires à 15 mg/kg/jour ou 50 mg/kg/jour, et d'adénomes folliculaires de la thyroïde à 50 mg/kg/jour. Ces résultats ont été considérés comme spécifiques au rat et donc d'une pertinence limitée pour l'homme.

La fertilité masculine est susceptible d'être altérée lors du traitement par l'apalutamide d'après les résultats des études de toxicologie en administration répétée correspondant à l'activité pharmacologique de l'apalutamide. Lors d'études de toxicité par administration répétée chez des rats et des chiens mâles, une atrophie, une aspermie/hypospermie, une dégénérescence et/ou une

hyperplasie ou une hypertrophie du système reproducteur ont été observées à des doses correspondant à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés chez l'homme, d'après l'ASC.

Au cours d'une étude de fertilité chez des rats mâles, une diminution de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes, de l'accouplement et des taux de fertilité (après accouplement avec des femelles non traitées) ainsi qu'une réduction de la masse pondérale des glandes sexuelles secondaires et de l'épididyme ont été observées après 4 semaines d'administration à des doses correspondant à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés chez l'homme, d'après l'ASC. Les effets sur les rats mâles étaient réversibles 8 semaines après la dernière administration d'apalutamide.

Dans une étude préliminaire de toxicité sur le développement embryofoetal chez le rat, l'apalutamide a provoqué une toxicité sur le développement quand il était administré à des doses orales de 25, 50, ou 100 mg/kg/jour pendant la période d'organogénèse (jours de gestation 6 à 20). Sur la base de l'ASC, ces doses ont respectivement entrainé des expositions systémiques d'environ 2, 4 et 6 fois l'exposition chez l'homme à la dose de 240 mg/jour. Les résultats incluaient des femelles non gravides à 100 mg/kg/jour et une létalité embryofoetale (résorptions) à des doses ≥ 50 mg/kg/jour, une diminution de la distance anogénitale fœtale et une déformation de la glande pituitaire (de forme plus arrondie) à ≥ 25 mg/kg/jour. Des modifications squelettiques (phalanges non ossifiées, côte(s) thoraco-lombaire(s) courte(s) surnuméraire(s) et/ou anomalies de l'os hyoïde) ont été observés à des doses ≥ 25 mg/kg/jour, sans entraîner d'effet sur le poids moyen du fœtus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Succinate d'acétate d'hypromellose
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline (silicifiée)

Pelliculage

Monocaprylocaprate de glycérol
Oxyde de fer noir (E172)
Poly (alcool vinylique)
Talc
Dioxyde de titane (E171)
Copolymère greffé de Macrogol et de poly (alcool vinylique)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc, en polyéthylène à haute densité (PEHD), muni d'une fermeture de sécurité pour les enfants en polypropylène (PP). Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés et un total de 2 g de gel de silice dessiccant.

Plaquette transparente à film PVC-PCTFE avec opercule en aluminium à perforer, à l'intérieur d'un étui muni d'une sécurité pour les enfants.

- Chaque boîte pour 28 jours contient 28 comprimés pelliculés dans 2 étuis en carton de 14 comprimés pelliculés chacun.
- Chaque boîte pour 30 jours contient 30 comprimés pelliculés dans 3 étuis en carton de 10 comprimés pelliculés chacun.
- Chaque boîte pour 84 jours (3 x 28 jours) contient 84 comprimés pelliculés dans 6 étuis en carton de 14 comprimés pelliculés chacun.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

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

EU/1/18/1342/004
EU/1/18/1342/005
EU/1/18/1342/006
EU/1/18/1342/007

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

Date de la première autorisation : 14 janvier 2019
Date du dernier renouvellement : 22 septembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

26/03/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.