

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

ANNEXE I

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'enzalutamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé jaune, rond, comportant la mention « E 40 » gravée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Xtandi est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormono-sensible métastatique de haut volume, et pour lesquels un traitement par acétate d'abiratéronne ou docétaxel ne peut être considéré, en association avec un traitement par suppression androgénique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Un traitement par enzalutamide doit être initié et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement médical du cancer de la prostate.

Posologie

La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (quatre comprimés pelliculés de 40 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale.

La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi à l'heure habituelle, elle doit être administrée aussi près que possible de l'heure habituelle de prise. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi pendant toute une journée, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle.

En cas de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 ou d'effet indésirable intolérable, il convient de suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2, puis de reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 doit être évitée autant que possible. Si le patient doit recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne. En cas d'arrêt de l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP2C8, l'enzalutamide doit être repris à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP2C8 (voir rubrique 4.5).

Patients âgés

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

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh). Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a toutefois été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou de stade terminal (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'enzalutamide dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement du CPRC chez les hommes adultes.

Mode d'administration

Xtandi est à utiliser par voie orale. Les comprimés pelliculés ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés mais doivent être avalés entiers avec de l'eau, et peuvent être pris avec ou sans nourriture.

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 rubriques 4.6 et 6.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de convulsions

L'utilisation de l'enzalutamide a été associée à des convulsions (voir rubrique 4.8). La prudence est recommandée lorsque Xtandi est administré à des patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs de prédisposition, parmi lesquels, entre autres, lésion cérébrale sous-jacente, accident vasculaire cérébral, tumeurs cérébrales primitives ou métastases cérébrales, ou alcoolisme. En outre, le risque de convulsions peut être accru en cas d'administration concomitante de médicaments abaissant le seuil épileptogène. La décision de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent des convulsions doit être évaluée au cas par cas.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

De rares cas de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients traités par Xtandi (voir rubrique 4.8). Le SEPR est un trouble neurologique rare, réversible, pouvant se manifester par la survenue rapide des symptômes suivants : convulsions, céphalées, confusion, cécité et autres troubles de la vision ou troubles neurologiques, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence par imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez les patients qui développent un SEPR, l'arrêt du traitement par Xtandi est recommandé.

Utilisation concomitante d'autres médicaments

L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant et peut entraîner une diminution de l'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir les exemples en rubrique 4.5). Une réévaluation des traitements concomitants doit être conduite à l'initiation du traitement par l'enzalutamide. L'utilisation concomitante de l'enzalutamide 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 leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants 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 de warfarine ou d'anticoagulants coumariniques doit être évitée. Si Xtandi est administré en même temps qu'un anticoagulant métabolisé par le CYP2C9 (tel que la warfarine ou l'acénocoumarol), une surveillance additionnelle du rapport normalisé international (INR) doit être conduite (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée en cas d'utilisation chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'enzalutamide n'ayant pas été étudié dans cette population de patients.

Insuffisance hépatique sévère

Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, peut-être lié à une augmentation de la distribution tissulaire. La pertinence clinique de cette observation reste inconnue. Un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations est toutefois prévisible ; de même, il pourrait être constaté un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'effet pharmacologique maximal ainsi que du temps jusqu'à l'apparition et jusqu'au déclin de l'induction enzymatique (voir rubrique 4.5).

Antécédents récents de maladies cardiovasculaires

Les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde (au cours des 6 mois précédents) ou d'angor instable (au cours des 3 mois précédents), une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) sauf en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure ou égale à 45 %, une bradycardie ou une hypertension non contrôlée ont été exclus des études de phase III. Il convient d'en tenir compte lorsque Xtandi est prescrit à des patients présentant ces caractéristiques.

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 Xtandi.

Utilisation concomitante de traitements anti-résorptifs

La sécurité d'emploi et l'efficacité des traitements anti-résorptifs (acide zolédronique ou denosumab) concomitamment à Xtandi associé à traitement par suppression androgénique ne sont pas clairement établies au vu des analyses en sous-groupes prévues au protocole de l'étude ENZAMET. En conséquence, l'administration concomitante de ces traitements anti-résorptifs en complément du traitement par Xtandi n'est pas recommandée dans le cadre de cette ATU de cohorte d'extension au titre de principe de précaution.

Chimiothérapie concomitante

Le traitement concomitant avec docétaxel n'est pas autorisé dans le cadre de cette ATU de cohorte d'extension. Le bénéfice en survie globale n'était mesuré en date de l'analyse que pour les seuls patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie concomitante (données d'OS pour le sous-groupe traité avec un traitement concomitant par docétaxel : HR= 0.90 (IC95: 0,62; 1,31)).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec l'enzalutamide, se manifestant par des symptômes incluant, mais pas uniquement, un rash, ou un œdème du visage, de la langue, des lèvres ou du pharynx (voir rubrique 4.8).

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

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

Inhibiteurs du CYP2C8

Le CYP2C8 joue un rôle important dans l'élimination de l'enzalutamide et dans la formation de son métabolite actif. Après administration par voie orale de gemfibrozil (600 mg deux fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP2C8, chez des sujets sains de sexe masculin, l'ASC de l'enzalutamide a été augmentée d'environ 326 % tandis que sa C_{max} a été diminuée de 18 %. L'ASC de la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif, a été augmentée de 77 % tandis que la C_{max} a été diminuée de 19 %. Les inhibiteurs puissants (ex : gemfibrozil) du CYP2C8 doivent être évités ou utilisés avec précaution pendant le traitement par enzalutamide. Chez les patients devant recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne (voir la rubrique 4.2).

Inhibiteurs du CYP3A4

Le CYP3A4 joue un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide. Après administration par voie orale d'itraconazole (200 mg en une prise quotidienne), un inhibiteur puissant du CYP3A4, chez des

sujets sains de sexe masculin, l'ASC de l'enzalutamide a été augmentée de 41 %, tandis que sa C_{max} est restée inchangée. L'ASC de la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif, a été augmentée de 27 % tandis que la C_{max} est également restée inchangée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Xtandi est administré en association avec des inhibiteurs du CYP3A4.

Inducteurs du CYP2C8 et du CYP3A4

Après administration par voie orale de rifampicine (600 mg en une prise quotidienne), un inducteur modéré du CYP2C8 et inducteur puissant du CYP3A4, chez des sujets sains de sexe masculin, l'ASC de l'enzalutamide et de son métabolite actif a diminué de 37 % tandis que la C_{max} est restée inchangée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Xtandi est administré en association avec des inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4.

Effet potentiel de l'enzalutamide sur l'exposition d'autres médicaments

Induction enzymatique

L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant qui augmente la synthèse de nombreux enzymes et transporteurs ; par conséquent, il faut s'attendre à des interactions avec des médicaments substrats des enzymes ou des transporteurs couramment utilisés. La diminution des concentrations plasmatiques peut être importante et annuler ou réduire l'effet clinique. Il existe également un risque de formation accrue de métabolites actifs. Les enzymes sur lesquelles l'enzalutamide est susceptible d'avoir un effet inducteur incluent : le CYP3A dans le foie et l'intestin, le CYP2B6, le CYP2C9, le CYP2C19 et l'uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransférase (UGTs – enzyme de conjugaison des glucuronides). L'enzalutamide pourrait également avoir un effet inducteur sur la protéine de transport P-gp, de même que sur d'autres transporteurs tels que la protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2), la protéine de résistance des cancers du sein (BCRP), et le polypeptide transporteur d'anions organiques 1B1 (OATP1B1).

Des études *in vivo* ont montré que l'enzalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur modéré du CYP2C9 et du CYP2C19. L'administration concomitante d'enzalutamide (160 mg en une prise quotidienne) et de doses orales uniques de substrats des CYP cibles chez des patients atteints d'un cancer de la prostate a induit une diminution de 86 % de l'ASC du midazolam (substrat du CYP3A4), de 56 % de l'ASC de la S-warfarine (substrat du CYP2C9) et de 70 % de l'ASC de l'oméprazole (substrat du CYP2C19). Il est possible que l'enzalutamide ait également un effet inducteur sur l'UGT1A1. Dans une étude clinique réalisée chez des patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, Xtandi (160 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse (75 mg/m² en perfusion toutes les 3 semaines). L'ASC du docétaxel a diminué de 12 % [Rapport des moyennes géométriques (RMG) = 0,882 (IC à 90 % : 0,767 ; 1,02)] tandis que la C_{max} a baissé de 4 % [RMG = 0,963 (IC à 90 % : 0,834 ; 1,11)].

Il faut s'attendre à des interactions avec certains médicaments éliminés par métabolisme ou par transport actif. Il convient de ne pas utiliser ces médicaments ou de les utiliser avec prudence lorsque leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants et que leur posologie est difficilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques. Certains éléments laissent penser que le risque d'atteinte hépatique après administration de paracétamol est plus élevé en cas d'administration concomitante d'inducteurs enzymatiques.

Les groupes de médicaments susceptibles d'être concernés incluent, entre autres (liste non limitative) :

- des analgésiques (ex : fentanyl, tramadol)
- des antibiotiques (ex : clarithromycine, doxycycline)
- des agents anti-cancéreux (ex : cabazitaxel)
- des antiépileptiques (ex : carbamazépine, clonazépan, phénytoïne, primidone, acide valproïque)
- des antipsychotiques (ex : halopéridol)
- des antithrombotiques (ex : acénocoumarol, warfarine, clopidogrel)
- des bêtabloquants (ex : bisoprolol, propranolol)
- des inhibiteurs calciques (ex : diltiazem, félodipine, nifédipine, vérapamil)

- des glycosides cardiaques (ex : digoxine)
- des corticoïdes (ex : dexaméthasone, prednisolone)
- des traitements antirétroviraux contre le VIH (ex : indinavir, ritonavir)
- des hypnotiques (ex : diazépam, midazolam, zolpidem)
- un immunosuppresseur (ex : tacrolimus)
- un inhibiteur de la pompe à protons (ex : oméprazole)
- des statines métabolisées par le CYP3A4 (ex : atorvastatine, simvastatine)
- des agents thyroïdiens (ex : lévothyroxine)

Il est possible que le potentiel d'induction enzymatique maximal de l'enzalutamide ne soit atteint qu'après un mois de traitement environ, lorsque les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes, bien que des effets inducteurs soient susceptibles d'apparaître plus tôt. Chez les patients prenant des médicaments substrats du CYP2B6, du CYP3A4, du CYP2C9, du CYP2C19 ou de l'UGT1A1, il faut évaluer la possible diminution des effets pharmacologiques (ou l'augmentation des effets en cas de formation de métabolites actifs) pendant le premier mois de traitement par enzalutamide et adapter la posologie si nécessaire. La demi-vie de l'enzalutamide étant longue (5,8 jours, voir la rubrique 5.2), il est possible que les effets sur les enzymes persistent pendant un mois ou plus après l'arrêt du traitement. Il pourrait s'avérer nécessaire de diminuer graduellement la dose du médicament concomitant à la fin du traitement par enzalutamide.

Substrats du CYP2C8 et du CYP1A2

L'enzalutamide (à la dose de 160 mg en une prise quotidienne) n'a pas provoqué de modification cliniquement significative de l'ASC ni de la C_{max} de la caféine (substrat du CYP1A2) ou de la pioglitazone (substrat du CYP2C8). L'ASC de la pioglitazone a été augmentée de 20 %, tandis que la C_{max} a diminué de 18 %. L'ASC et la C_{max} de la caféine ont respectivement diminué de 11 % et 4 %. Aucune adaptation posologique n'est indiquée en cas d'administration concomitante de Xtandi et d'un substrat du CYP2C8 ou du CYP1A2.

Substrats de la P-gp

Les données *in vitro* indiquent que l'enzalutamide pourrait être un inhibiteur de la P-gp, un transporteur d'efflux. L'effet de l'enzalutamide sur les substrats de la P-gp n'a pas été étudié *in vivo* ; cependant, en clinique, l'enzalutamide pourrait être un inducteur de la P-gp par activation du récepteur nucléaire orphelin PXR (*Pregnane X receptor*). Les médicaments substrats de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite (ex : colchicine, étexilate de dabigatran, digoxine) doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont administrés avec Xtandi, et peuvent nécessiter une adaptation posologique pour maintenir les concentrations plasmatiques à un niveau optimal.

Substrats de la BCRP, de la MRP2, de l'OAT3 et de l'OCT1

Compte tenu des données *in vitro*, l'inhibition de la BCRP et de la MRP2 (dans l'intestin), ainsi que du transporteur d'anions organiques 3 (OAT3) et du transporteur de cations organiques 1 (OCT1) (au niveau systémique) ne peut être exclue. L'induction de ces transporteurs est également possible en théorie, et l'effet global est actuellement inconnu.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Xtandi avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des 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, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution (voir rubrique 4.4).

Effet de la nourriture sur l'exposition à l'enzalutamide

La nourriture n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'enzalutamide. Au cours des études cliniques, Xtandi a été administré sans tenir compte de la prise de nourriture.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Xtandi chez la femme enceinte, et ce médicament ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer. Il se peut que ce médicament soit nocif

pour l'enfant à naître ou entraîne un avortement spontané s'il est pris pendant la grossesse (voir rubriques 4.3, 5.3 et 6.6).

Contraception chez les hommes et les femmes

La présence de l'enzalutamide ou de ses métabolites dans le sperme n'est pas connue. L'utilisation d'un préservatif est nécessaire pendant le traitement et durant les trois mois suivant la fin du traitement par enzalutamide en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte. En cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer, l'utilisation d'un préservatif associé à une autre méthode de contraception efficace est nécessaire pendant le traitement et durant les trois mois suivant la fin du traitement. Des études menées chez l'animal ont fait état d'une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Grossesse

L'enzalutamide ne doit pas être utilisé chez la femme. L'enzalutamide est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être (voir rubriques 4.3, 5.3 et 6.6).

Allaitement

L'enzalutamide ne doit pas être utilisé chez la femme. On ne sait pas si l'enzalutamide est retrouvé dans le lait maternel humain. L'enzalutamide et/ou ses métabolites sont sécrétés dans le lait de rate (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Les études menées chez l'animal ont montré que l'enzalutamide affectait le système reproducteur des rats et des chiens mâles (voir rubrique 5.3).

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

Xtandi a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car des événements psychiatriques et neurologiques (notamment des convulsions) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés du risque potentiel de développer un événement psychiatrique ou neurologique pendant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de l'enzalutamide sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'asthénie/fatigue, les bouffées de chaleur, l'hypertension et la chute. Les autres effets indésirables importants comprennent les fractures, les troubles cognitifs et la neutropénie.

Des cas de convulsions ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par enzalutamide, chez 0,1 % des patients sous placebo et chez 0,3 % des patients traités par bicalutamide.

De rares cas de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible ont été rapportés chez des patients traités par enzalutamide (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont listés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des études cliniques comparatives et post-commercialisation

Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Effet indésirable et fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent : leucopénie, neutropénie Fréquence indéterminée * : thrombopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée * : œdème du visage, œdème de la langue, œdème labial, œdème pharyngé
Affections psychiatriques	Fréquent : anxiété Peu fréquent : hallucination visuelle
Affections du système nerveux	Fréquent : céphalées, trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, syndrome des jambes sans repos Peu fréquent : troubles cognitifs, convulsions [‡] Fréquence indéterminée * : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections cardiaques	Fréquent : cardiopathie ischémique [†] Fréquence indéterminée * : allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires	Très fréquent : bouffées de chaleur, hypertension
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée * : nausées, vomissements, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : sécheresse cutanée, prurit Fréquence indéterminée * : rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : fractures [‡] Fréquence indéterminée * : myalgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, dorsalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent : gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : asthénie, fatigue
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très fréquent : chute

* Notifications spontanées issues de l'expérience post-commercialisation

‡ Évalué par la requête standardisée du dictionnaire MedDRA (SMQ) étroite de « Convulsions », incluant convulsion, convulsion grand mal, crises partielles complexes, crises partielles et état de mal épileptique. Cela inclut les rares cas de convulsions avec des complications mortelles.

† Évalué par les SMQ étroites de « Infarctus du myocarde » et « Autres cardiopathies ischémiques » incluant les termes préférés suivants, observés chez au moins deux patients dans les études de phase III randomisées, contrôlées versus placebo : angor, maladie coronarienne, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde aigu, syndrome coronarien aigu, angor instable, ischémie myocardique et artériosclérose coronaire.

‡ Inclut tous les termes préférés comportant le mot « fracture » osseuse.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Convulsions

Dans les études cliniques comparatives, 21 (0,5 %) des 4 081 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide ont présenté des convulsions, alors que trois patients (0,1 %) parmi ceux ayant reçu le placebo et un patient (0,3 %) parmi ceux ayant reçu du bicalutamide ont présenté des convulsions. La dose semble être un facteur prédictif important du risque de convulsions, comme l'indiquent des données précliniques et les données obtenues lors d'une étude de recherche de dose. Dans les deux études cliniques comparatives, les patients présentant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions ont été exclus.

Dans l'essai simple-bras 9785-CL-0403 (UPWARD) évaluant l'incidence des convulsions chez les patients présentant des facteurs de prédisposition aux convulsions (dont 1,6% avaient des antécédents de convulsions), 8 (2,2%) des 366 patients traités par enzalutamide ont présenté des convulsions. La durée moyenne de traitement était de 9,3 mois.

Le mécanisme par lequel l'enzalutamide pourrait abaisser le seuil épileptogène est connu mais pourrait être mis en rapport avec les données des études *in vitro* qui montrent que l'enzalutamide et son métabolite actif se lient au canal chlore du récepteur GABA et peuvent en inhiber l'activité.

Cardiopathie ischémique

Dans les études cliniques randomisées, contrôlées *versus* placebo, une cardiopathie ischémique est survenue chez 2,8 % des patients recevant l'enzalutamide plus un traitement par suppression androgénique *versus* 1,3 % des patients recevant le placebo plus un traitement par suppression androgénique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe D du PUT).

4.9. Surdosage

Il n'existe pas d'antidote à l'enzalutamide. En cas de surdosage, l'administration d'enzalutamide doit être arrêtée et des mesures générales de prise en charge doivent être mises en place en tenant compte de la demi-vie de 5,8 jours. Après un surdosage, les patients peuvent être exposés à un risque accru de convulsions.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antihormones et apparentés, antiandrogènes, Code ATC: L02BB04

Mécanisme d'action

Le cancer de la prostate est un cancer sensible aux androgènes. Il répond à l'inhibition de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes. Malgré des taux sériques d'androgènes bas voire indétectables, la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes continue de favoriser la progression de la maladie. Pour stimuler la croissance des cellules tumorales, le récepteur aux androgènes doit pénétrer dans le noyau et se fixer à l'ADN. L'enzalutamide est un inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, qui en bloque plusieurs étapes. L'enzalutamide inhibe de façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs, et inhibe donc la translocation nucléaire des récepteurs activés, et inhibe leur fixation à l'ADN et ce, même en cas de surexpression des récepteurs aux androgènes ou dans les cellules cancéreuses résistantes aux anti-androgènes. Le traitement par enzalutamide freine la croissance des cellules prostatiques cancéreuses et peut induire leur apoptose et la régression tumorale. Des études précliniques ont montré que l'enzalutamide n'a pas d'activité agoniste sur les récepteurs aux androgènes.

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer de la prostate hormono-sensible métastatique

Les données d'efficacité et de sécurité cliniques sont en cours d'évaluation par l'Agence Européenne du médicament. Les informations ci-dessous seront sujettes à modification.

L'efficacité chez les patients atteints d'un CPHSm a été établie dans deux études cliniques de phase III, multicentriques, randomisées, contrôlées *versus* placebo [9785-CL-0335 (ARCHES)] ou *versus* anti-androgène non stéroïdien (ENZAMET). Tous les patients ont continué leur traitement par analogue de la LHRH ou avaient subi antérieurement une orchidectomie bilatérale.

Dans le groupe du traitement actif, Xtandi a été administré par voie orale à une dose de 160 mg par jour. La prise de prednisone était autorisée, sans être obligatoire (dose maximale quotidienne autorisée : 10 mg de prednisone ou équivalent).

Les modifications du taux sérique de PSA pris isolément ne sont pas toujours prédictives du bénéfice clinique. Ainsi, dans ces deux études, il était recommandé que les patients poursuivent leurs traitements jusqu'à ce que les critères d'arrêt du traitement de l'étude soient remplis pour chaque étude comme spécifié ci-après.

Dans le contexte de l'ATU de cohorte, seules les données cliniques du CPHSm sont détaillées ci-dessous.

Étude 9785-CL-0335 (ARCHES)

L'étude ARCHES est une étude clinique de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* placebo. L'étude ARCHES a été menée chez 1 150 patients atteints d'un CPHSm, randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit l'enzalutamide plus TSA soit le placebo plus TSA (TSA défini comme un analogue de la LHRH ou une orchidectomie bilatérale antérieure). Les patients devaient avoir un adénocarcinome de la prostate métastatique documenté reposant sur une scintigraphie osseuse positive pour ce qui est du squelette, ou sur des lésions métastatiques décelées dans les tissus mous grâce à un scanner/tomodensitométrie ou une IRM. Les patients dont la maladie était limitée à des ganglions régionaux pelviens n'étaient pas éligibles. Les patients ont reçu l'enzalutamide à la dose de 160 mg en une prise orale quotidienne (N = 574) ou le placebo (N = 576). Le traitement de l'étude devait être poursuivi autant que possible jusqu'à progression objective de la maladie, toxicité jugée inacceptable ou toute autre motif d'arrêt du traitement. Conformément aux standards de soins en vigueur, une courte cure de chimiothérapie par docétaxel (≤ 6 cycles) pouvait avoir été proposée préalablement à l'entrée dans l'étude à l'appréciation des investigateurs et à l'acceptation des patients, pourvu que cette cure soit terminée au moment de l'inclusion dans l'étude et en l'absence de toute forme de progression (radiologique ou biologique) pendant ou à l'issue de cette cure de chimiothérapie. Dans ce cas, le traitement par suppression androgénique devait avoir été instauré en même temps que le début de la chimiothérapie.

Une stratification était prévue dans le cadre du processus de randomisation, en fonction :

- du volume tumoral d'après les critères de l'étude CHAARTED (Sweeney et al, N Engl J Med 2015) : les cancers de haut volume étaient définis par la présence de ≥ 4 métastases osseuses dont ≥ 1 appendiculaire, ou ≥ 1 métastase viscérale ; à défaut, les cancers étaient qualifiés de faible volume.
- de l'administration préalable d'une courte cure de docétaxel (pas d'antécédent vs 1-5 cycles vs 6 cycles de docétaxel)

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression radiologique, définie comme le temps depuis la randomisation jusqu'à la première preuve objective de progression radiologique ou au décès rapporté sous traitement ou au plus tard 24 semaines après son arrêt et en l'absence d'une progression radiologique documentée, selon le premier événement survenu.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial étaient réparties de façon équilibrée dans les deux groupes de traitement. L'âge médian lors de la randomisation était de 70 ans dans les deux groupes de traitement. La plupart des patients (80,5 %) de l'étude étaient d'origine ethnique caucasienne, 13,5 % d'origine ethnique asiatique et 1,4 % d'origine ethnique noire. Soixante-dix-huit pour cent (78 %) des patients avaient un score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) de 0 et 22 % des patients avaient un score de performance ECOG de 1 à l'entrée dans l'étude.

La survie sans progression radiologique (rPFS), basée sur une revue centralisée indépendante, était le critère d'évaluation principal, définie comme le délai entre la randomisation et la première preuve objective de progression radiologique ou de décès (de toute cause entre la randomisation et jusqu'à 24 semaines après l'arrêt du médicament de l'étude), selon le premier événement survenu. Les critères secondaires d'efficacité clés évalués dans l'étude étaient le délai de progression du PSA, le délai d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique, l'obtention d'un taux de PSA indétectable (déclin à $< 0,2 \mu\text{g/L}$), le taux de réponse objective (RECIST 1.1) basé sur une revue indépendante et la survie globale. Voir Tableau 2 ci-dessous.

L'enzalutamide a induit une réduction statistiquement significative de 61 % du risque de survenue d'un événement de rPFS par rapport au placebo [HR = 0,39 (IC à 95 % : 0,30 ; 0,50) ; $p < 0,0001$]. Le délai médian jusqu'à la survenue d'un événement de rPFS n'a pas été atteint dans le bras enzalutamide et il a été de 19,4 mois (IC à 95 % : 16,6 ; NA) dans le bras placebo.

Tableau 2. Résumé des résultats d'efficacité chez les patients traités soit par l'enzalutamide soit par le placebo dans l'étude ARCHES (analyse sur la population en intention de traiter)

	Enzalutamide plus TSA (N = 574)	Placebo plus TSA (N = 576)
Critère principal d'efficacité		
Survie sans progression radiologique		
Nombre d'événements (%)	89 (15,5)	198 (34,4)
Médiane, mois (IC à 95 %)¹	NA	19,4 (16,6 NA)
Hazard ratio (IC à 95 %)²	0,39 (0,30 ; 0,50)	
Valeur de p^2	$p < 0,0001$	
Critères secondaires d'efficacité sélectionnés		
Délai de progression du PSA³		
Nombre d'événements (%)	45 (7,8)	189 (32,8)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NA	NA (16,6 ; NA)
Hazard ratio (IC à 95 %)²	0,19 (0,13 ; 0,26)	
Valeur de p^2	$p < 0,0001$	
Délai d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique		
Nombre d'événements (%)	46 (8,0)	133 (23,1)
Médiane, mois (IC à 95 %)	30,2 (NA ; NA)⁴	NA (21,1 ; NA)
Hazard ratio (IC à 95 %)²	0,28 (0,20 ; 0,40)	
Valeur de p^2	$p < 0,0001$	
Taux indétectable de PSA		
Patients avec un taux de PSA détectable à l'état initial	511	506
Patients avec un taux de PSA indétectable à l'état initial	63	70
Taux de PSA indétectable pendant la période de traitement	348/511 (68,1)	89/506 (17,6)
IC à 95 % pour le taux	(63,9 ; 72,1)	(14,4 ; 21,2)
Différence de taux (IC à 95 %)²	50,5 % (45,3, 55,7)	
Valeur de p	$p < 0,0001$	
Taux de réponse objective		
Patients avec une maladie mesurable à l'état initial, n	177	182
Nombre d'événements (%)	147 (83,1)	116 (63,7)
IC à 95 % pour le taux	(76,7 ; 88,3)	(56,3 ; 70,7)
Différence de taux (IC à 95 %)²	19,3 % (10,4 ; 28,2)	
Valeur de p	$p < 0,0001$	

NA = Non atteint

1. Calculée selon la méthode de Brookmeyer et Crowley

2. Stratifié(e) en fonction du volume tumoral (faible, élevé) et de l'utilisation antérieure de docétaxel (oui ou non)
3. La progression du PSA a été définie comme une augmentation de $\geq 25\%$ et une augmentation absolue de $\geq 2 \mu\text{g/L}$ par rapport au nadir
4. Même si une estimation du délai médian a été fournie pour le bras enzalutamide plus TSA (30,2 mois), cette estimation n'était pas fiable car elle était basée sur un événement observé chez le seul patient à risque restant à environ 30 mois, ce qui a provoqué une chute verticale à la fin de la courbe de Kaplan-Meier.

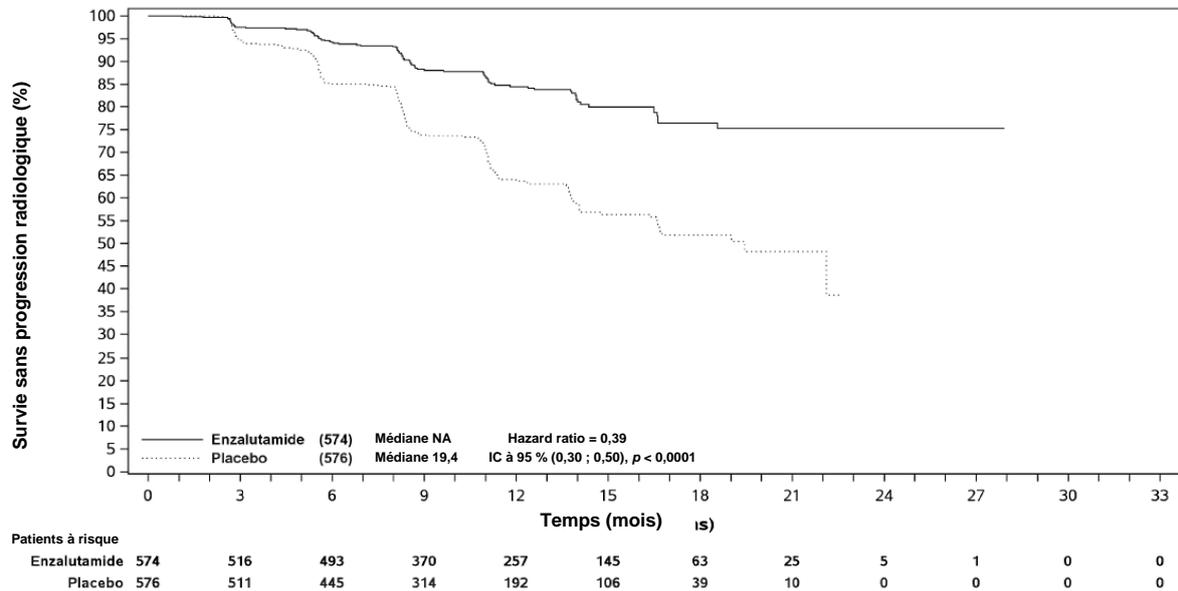


Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier sur la rPFS dans l'étude ARCHES (analyse sur la population en intention de traiter)

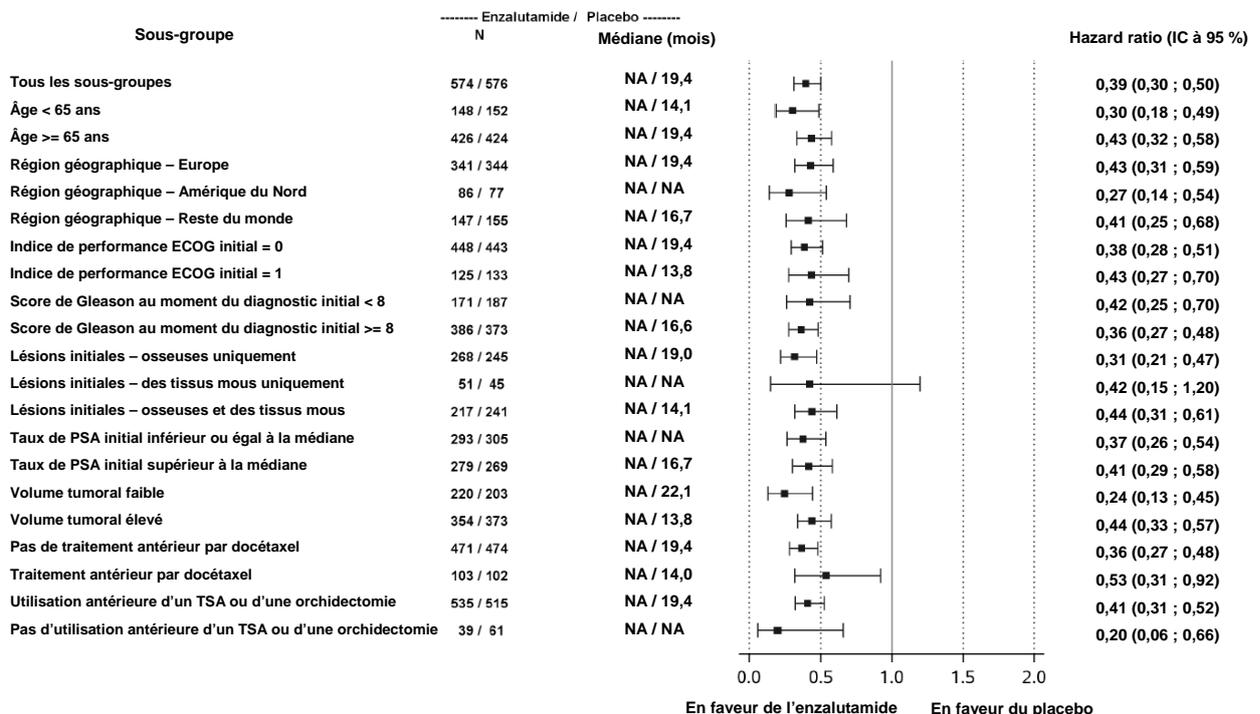


Figure 2. Graphique en forêt de la rPFS par sous-groupe prédéfini dans l'étude ARCHES (analyse sur la population en intention de traiter)

L'enzalutamide a montré une réduction statistiquement significative de 81,0 % du risque de progression du PSA par rapport au placebo [HR = 0,19 (IC à 95 % : 0,13 ; 0,26) ; $p < 0,0001$]. Le délai médian de progression du PSA (IC à 95 %) n'a été atteint ni avec l'enzalutamide ni avec le placebo.

L'enzalutamide a montré une réduction statistiquement significative de 72 % du risque d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique par rapport au placebo [HR = 0,28 (IC à 95 % : 0,20 ; 0,40) ; $p < 0,0001$].

L'enzalutamide a augmenté de façon significative le taux de déclin du PSA jusqu'à un niveau indétectable ($< 0,2 \mu\text{g/L}$) par rapport au placebo. Un taux indétectable de PSA a été obtenu chez 68,1 % des patients du bras enzalutamide et chez 17,6 % des patients du bras placebo. La différence de taux est statistiquement significative [50,5 % (IC à 95 % : 45,3 ; 55,7) ; $p < 0,0001$].

Le taux de réponse objective (calculé en pourcentage des patients avec une maladie mesurable à l'état initial et qui présentaient une réponse complète ou partielle au niveau des tissus mous) a été de 83,1 % pour les patients du bras enzalutamide et de 63,7 % pour les patients du bras placebo. L'enzalutamide a montré une amélioration statistiquement significative de 19,3 % du taux de réponse objective par rapport au placebo.

La première analyse intermédiaire prédéfinie pour la survie globale a été conduite au moment de l'analyse de la rPFS. Au moment de la première analyse intermédiaire, les données de survie globale n'étaient pas matures et ne montraient pas de différence statistiquement significative chez les patients traités par l'enzalutamide par rapport au placebo [HR = 0,81 (IC à 95 % : 0,53 ; 1,25) $p = 0,3361$]. La médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux groupes de traitement.

Étude ANZUP 1304 (ENZAMET)

L'étude académique ENZAMET de phase III en ouvert a été menée chez 1 125 patients atteints d'un CPHSm, randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit l'enzalutamide à la dose de 160 mg en une prise orale quotidienne (N = 563), soit un anti-androgène non stéroïdien (AANS, N = 562). Tous les patients de l'étude devaient avoir un adénocarcinome de la prostate métastatique documenté reposant sur :

- l'histopathologie ou cytopathologie à partir d'une biopsie d'un site métastatique, OU
- d'une part l'histopathologie d'une biopsie prostatique transrectale, de la pièce d'exérèse après prostatectomie totale, des copeaux de résection transurétrale de prostate, et d'autre part une maladie métastatique cohérente avec un cancer de la prostate, OU
- d'une part une maladie métastatique caractéristique d'un cancer de prostate (par ex. étendue à l'os, aux ganglions lymphatiques pelviens ou aux ganglions lymphatiques para-aortiques) et d'autre part une concentration sérique de PSA $>20 \text{ ng/mL}$ et en augmentation.

Les patients étaient traités par un analogue de la LHRH ou avaient subi antérieurement une orchidectomie bilatérale. Conformément aux standards de soins en vigueur, les patients pouvaient recevoir une chimiothérapie concomitante soumise à l'appréciation de l'investigateur et à l'acceptation du patient, d'une durée maximale prévue de 6 cycles. Les patients ont été stratifiés en fonction du volume tumoral (faible, haut selon les critères de l'étude CHAARTED), de l'utilisation concomitante d'un traitement anti-résorptif (oui, non), des comorbidités (ACE-27 : 0 ou 1, 2 ou 3) et de l'utilisation prévue de 6 cycles de docétaxel au total, parmi lesquels 0 à 2 cycles étaient autorisés avant la randomisation (oui, non). Les patients devaient avoir une confirmation de cancer de la prostate métastatique par une scintigraphie osseuse positive ou par des lésions métastatiques sur la TDM ou sur l'IRM. Les patients continuaient le traitement jusqu'à la preuve d'une progression clinique sur la TDM, l'IRM ou la scintigraphie osseuse du corps entier.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale, définie par le temps mesuré depuis la randomisation jusqu'au décès du patient, quelle qu'en soit la cause.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial suivantes étaient réparties de façon équilibrée dans les deux groupes de traitement. L'âge médian lors de la randomisation était de 69 ans dans le groupe enzalutamide et de 68 ans dans le groupe AANS (traité par le bicalutamide, le nilutamide ou le flutamide). La plupart des patients avaient un score de performance ECOG de 0 (72 %) et un score de Gleason de ≥ 8 (58 %). Quarante-huit pour cent (48 %) des patients avaient un volume tumoral faible et 52 % un volume tumoral élevé. Un volume tumoral élevé est défini comme la présence de métastases viscérales ou, en l'absence de lésions

viscérales, la présence d'au moins 4 lésions osseuses, dont au moins 1 dans une structure osseuse située au-delà de la colonne vertébrale et du pelvis. Dix pour cent (10 %) des patients prenaient un traitement anti-résorptif concomitant ; 75 % n'avaient pas de comorbidités ou des comorbidités légères (score ACE-27 de 0 ou 1) et 45 % avaient reçu au total 6 cycles de docétaxel, parmi lesquels 0 à 2 cycles étaient autorisés avant la randomisation.

Au moment de l'analyse, le suivi médian pour la survie globale était de 33,8 mois. L'analyse intermédiaire a montré une réduction statistiquement significative de 33 % du risque de décès pour les patients traités par l'enzalutamide par rapport à un AANS conventionnel [HR de 0,67 (IC à 95 % : 0,52 ; 0,86 ; $p = 0,0018$)]. L'estimation de la survie globale à 3 ans reposant sur une analyse de Kaplan – Meier était de 80% (sur la base de 94 événements) dans le groupe enzalutamide et 72% (sur la base de 130 événements) dans le groupe AANS. Compte tenu du nombre d'événements rapportés en date de l'analyse, les médianes de survie globale n'étaient atteintes pour aucun des deux groupes de traitement.

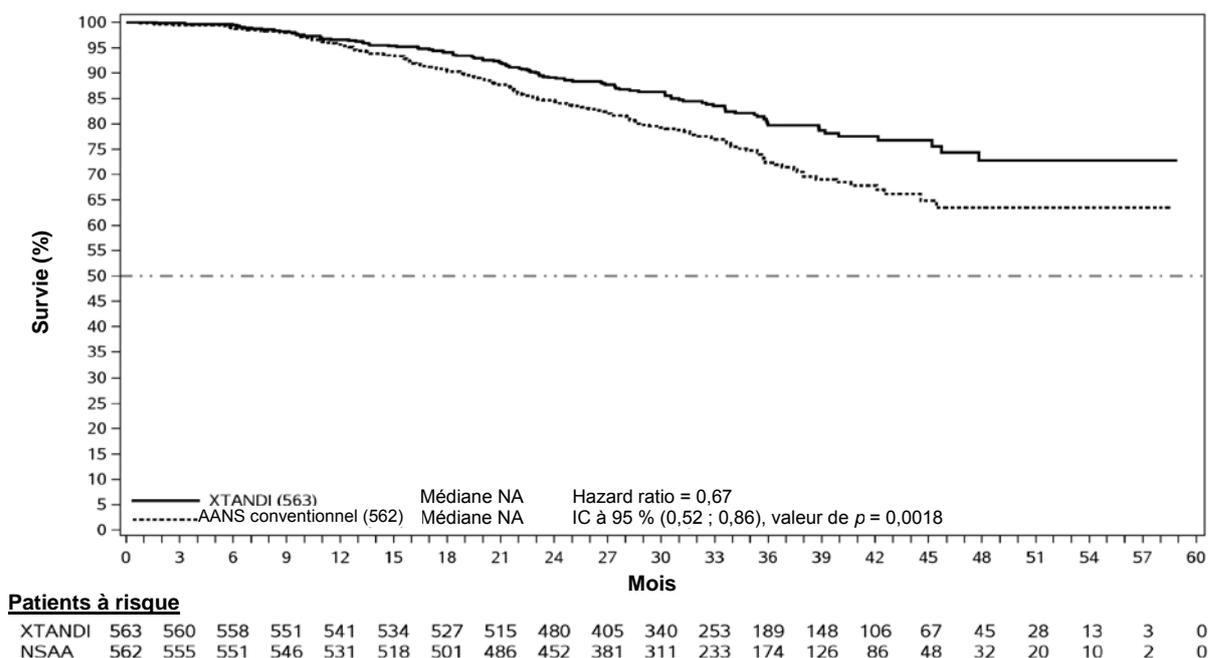


Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale dans l'étude ENZAMET (analyse sur la population en intention de traiter)

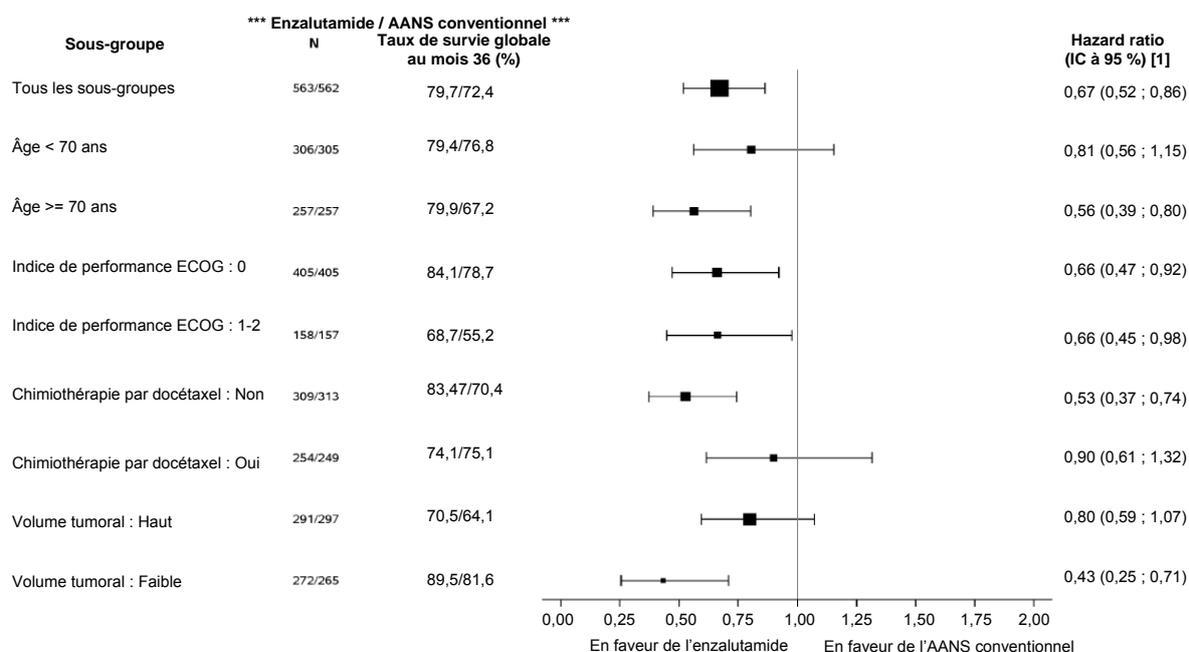


Figure 4. Graphique en forêt de la survie globale dans l'étude ENZAMET (analyse sur la population en intention de traiter)

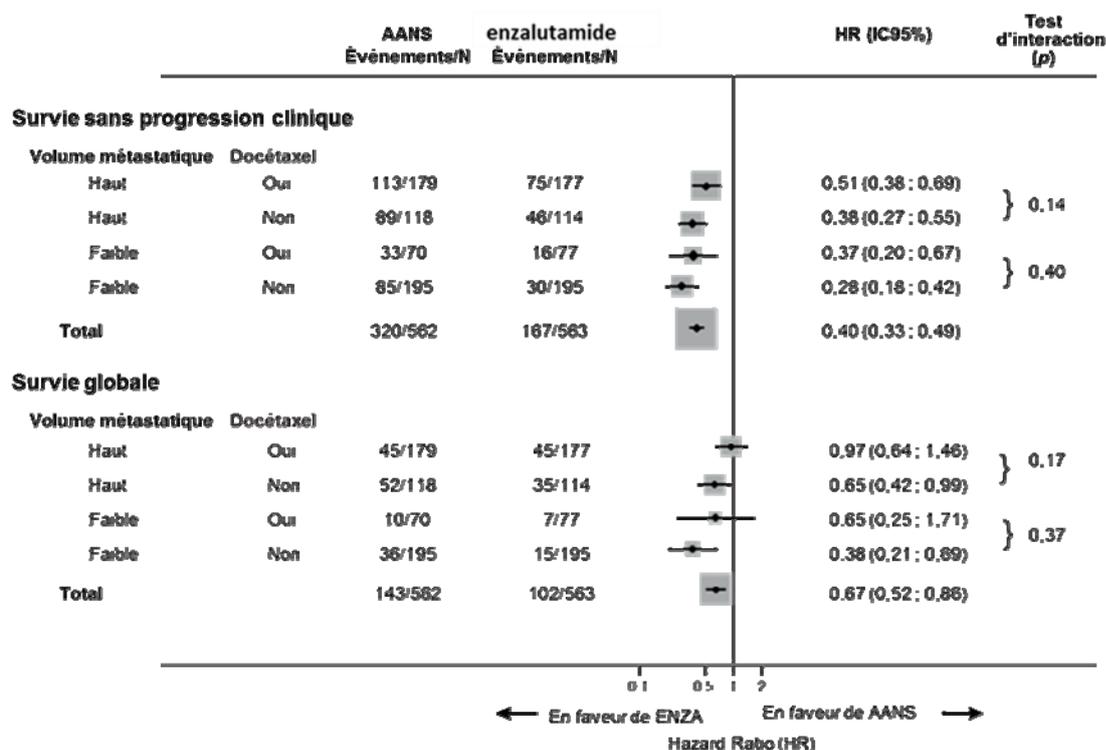


Figure 5. Graphique en forêt de la survie globale et la survie sans progression clinique dans l'étude ENZAMET (analyse en sous-groupes en fonction des critères conjoints de volume tumoral et d'usage concomitant de docétaxel)

L'analyse en sous-groupes prenant en compte les critères conjoints de volume tumoral et d'usage concomitant de docétaxel indique un bénéfice en survie globale associé à l'enzalutamide qui est homogène quel que soit le volume tumoral dans la population n'utilisant pas de chimiothérapie concomitante par docétaxel. En date de l'analyse, les résultats étaient cependant non concluants s'agissant des patients ayant reçu du docétaxel concomitamment au traitement de l'étude ((HR= 0,90 pour le risque de décès (IC95% : 0,62 ; 1,31)).

Patients âgés

Parmi les 4 081 patients des essais cliniques contrôlés ayant reçu enzalutamide, 3 194 (78 %) avaient 65 ans et plus, et 1 426 (35 %) avaient 75 ans et plus. Aucune différence globale de sécurité et d'efficacité n'a été observée entre ces patients âgés et les patients plus jeunes.

Population pédiatrique

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'enzalutamide est peu soluble dans l'eau. La solubilité de l'enzalutamide est augmentée par l'utilisation de macroglycérides caprylocapriques comme émulsifiants / agents tensioactifs. Au cours des études précliniques, l'enzalutamide a été mieux absorbé lorsqu'il était dissout dans des macroglycérides caprylocapriques.

La pharmacocinétique de l'enzalutamide a été évaluée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate et chez des volontaires sains de sexe masculin. La demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) de l'enzalutamide chez les patients après une dose unique par voie orale est de 5,8 jours (valeurs extrêmes : 2,8 à 10,2 jours) et l'état d'équilibre est atteint au bout d'un mois environ. En prise orale quotidienne, l'enzalutamide s'accumule selon un facteur de 8,3 environ par rapport à une dose unique. Les fluctuations des concentrations plasmatiques au cours de la journée sont faibles (indice de fluctuation de 1,25). La clairance de l'enzalutamide se fait principalement par métabolisme hépatique et produit un métabolite actif qui est aussi actif que l'enzalutamide et circule environ à la même concentration plasmatique.

Absorption

L'absorption orale des comprimés pelliculés d'enzalutamide a été évaluée chez des volontaires sains de sexe masculin après l'administration d'une dose unique de 160 mg de Xtandi – comprimé pelliculé, et une modélisation et simulation pharmacocinétiques ont été utilisées en vue d'obtenir une prévision du profil pharmacocinétique à l'état d'équilibre. En fonction de ces prévisions et des autres données à l'appui, le temps médian nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'enzalutamide est de 2 heures (valeurs extrêmes : 0,5 à 6 heures), et les profils pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'enzalutamide et de son métabolite actif sont semblables pour la forme comprimé pelliculé et la forme capsule molle de Xtandi. Suite à l'administration orale de la forme capsule molle (Xtandi 160 mg une fois par jour) chez les patients présentant un CPRC métastatique, les C_{max} plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre de l'enzalutamide et de son métabolite actif sont respectivement de 16,6 µg/mL (CV : 23 %) et de 12,7 µg/mL (CV : 30 %).

Dans l'étude d'équilibre de masse chez l'homme, l'absorption de l'enzalutamide administré par voie orale est estimée à 84,2 % au minimum. L'enzalutamide n'est pas un substrat des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP.

La nourriture n'a aucun effet cliniquement significatif sur le degré d'absorption. Au cours des études cliniques, Xtandi a été administré sans tenir compte de la prise de nourriture.

Distribution

Chez les patients, le volume de distribution apparent moyen (VAD) de l'enzalutamide après administration orale d'une dose unique est de 110 L (CV : 29 %). Le volume de distribution de l'enzalutamide est supérieur au volume d'eau corporelle total, ce qui indique une distribution extravasculaire importante. Les études menées chez les rongeurs indiquent que l'enzalutamide et son métabolite actif peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique.

L'enzalutamide est lié à hauteur de 97 % à 98 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Son métabolite actif est lié à 95 % aux protéines plasmatiques. *In vitro*, il n'y a pas eu de déplacement de la liaison protéique avec l'enzalutamide en présence d'autres médicaments à forte liaison protéique (warfarine, ibuprofène et acide salicylique) et réciproquement.

Biotransformation

L'enzalutamide est largement métabolisé. On retrouve deux métabolites majeurs dans le plasma humain : Le N-desmethyl enzalutamide (actif) et un dérivé de l'acide carboxylique (inactif). L'enzalutamide est métabolisé par le CYP2C8 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4/5 (voir rubrique 4.5) qui sont tous deux impliqués dans la formation du métabolite actif. *In vitro*, le N-desmethyl enzalutamide est métabolisé en acide carboxylique par la carboxylestérase 1, qui joue également un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide en acide carboxylique. Le N-desmethyl enzalutamide n'était pas métabolisé par les CYP *in vitro*.

Dans les conditions d'une utilisation clinique, l'enzalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4, un inducteur modéré du CYP2C9 et du CYP2C19 et n'a pas d'effet cliniquement significatif sur le CYP2C8 (voir rubrique 4.5).

Élimination

La clairance apparente moyenne (Cl/F) de l'enzalutamide chez les patients se situe entre 0,520 et 0,564 L/h.

Après administration orale d'enzalutamide marqué au ¹⁴C, 84,6 % de la radioactivité est retrouvée dans les 77 jours suivant l'administration : à 71,0 % dans les urines (principalement sous la forme du métabolite inactif, avec quelques traces d'enzalutamide et du métabolite actif) et à 13,6 % dans les fèces (0,39 % de la dose administrée sous forme inchangée).

Les données *in vitro* indiquent que l'enzalutamide n'est pas un substrat de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 ni de l'OCT1, et que le N-desmethyl enzalutamide n'est pas un substrat des P-gp et BCRP.

Les données *in vitro* indiquent que l'enzalutamide et ses métabolites majeurs n'ont pas d'action inhibitrice sur les transporteurs suivants à des concentrations cliniquement significatives : OATP1B1, OATP1B3, OCT2 et OAT1.

Linéarité

Aucune déviation majeure de la proportionnalité à la dose n'a été observée dans la plage de doses comprise entre 40 et 160 mg. À l'état d'équilibre, les valeurs de C_{min} de l'enzalutamide et de son métabolite actif chez chaque patient sont restées constantes pendant plus d'un an de traitement chronique, ce qui prouve la linéarité de la pharmacocinétique dans le temps, une fois l'état d'équilibre atteint.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée avec l'enzalutamide chez des insuffisants rénaux. Les patients dont le taux de créatinine sérique était supérieur à 177 µmol/L (2 mg/dL) ont été exclus des études cliniques. Au vu d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine calculée (ClCr) est supérieure ou égale à 30 mL/min (estimée au moyen de la formule de Cockcroft et Gault). L'enzalutamide n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou d'une maladie rénale de stade terminal, et la prudence est recommandée lorsque ces patients sont traités. Il est peu probable que l'enzalutamide soit éliminé de façon significative lors d'une hémodialyse intermittente ou d'une dialyse péritonéale continue en ambulatoire.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique n'a pas eu d'effet prononcé sur l'exposition totale à l'enzalutamide ou à son métabolite actif. La demi-vie de l'enzalutamide a toutefois été doublée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin (10,4 jours *versus* 4,7 jours), en liaison peut-être avec une augmentation de la distribution tissulaire.

La pharmacocinétique de l'enzalutamide a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique initiale légère (N = 6), modérée (N = 8) ou sévère (N=8) (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh) et chez 22 sujets témoins appariés, présentant une fonction hépatique normale. Après administration orale d'une dose unique de 160 mg d'enzalutamide, l'ASC et la C_{max} de l'enzalutamide ont été augmentées de 5 % et de 24 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, l'ASC a été augmentée de 29 % et la C_{max} diminuée de 11 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et l'ASC a été augmentée de 5 % et la C_{max} diminuée de 41 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin. Concernant la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son

métabolite actif, l'ASC et la C_{max} ont été augmentées de 14 % et 19 % respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance légère, l'ASC a été augmentée de 14 % et la C_{max} diminuée de 17 % chez les patients atteints d'une insuffisance modérée et l'ASC a été augmentée de 34 % et la C_{max} diminuée de 27 % chez les patients atteints d'une insuffisance sévère, en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin.

Origine ethnique

La majorité des patients inclus dans les études cliniques contrôlées (> 77 %) étaient de type caucasien. Sur la base de données pharmacocinétiques issues d'une étude menée chez des patients japonais et chinois atteints d'un cancer de la prostate, il n'y avait pas de différence cliniquement significative d'exposition au traitement entre les populations. Il n'y a pas suffisamment de données pour évaluer les différences potentielles dans la pharmacocinétique de l'enzalutamide chez les personnes d'autres origines ethniques.

Patients âgés

Aucun effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique de l'enzalutamide n'a été observé lors de l'analyse de pharmacocinétique de population âgée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le traitement par enzalutamide de souris gravides a entraîné une augmentation de l'incidence de morts embryo-fœtales et des modifications externes et osseuses. Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été réalisée avec l'enzalutamide. Cependant, lors des études menées chez le rat (4 et 26 semaines) et le chien (4, 13 et 39 semaines), des cas d'atrophie, d'aspermie/hypospermie et d'hypertrophie/hyperplasie du système reproducteur ont été observés, ce qui concorde avec l'activité pharmacologique de l'enzalutamide. Lors des études menées chez la souris (4 semaines), chez le rat (4 et 26 semaines) et chez le chien (4, 13 et 39 semaines), les modifications des organes reproducteurs associées à la prise d'enzalutamide ont été des diminutions de la masse des organes avec atrophie de la prostate et des épидидymes. Une hypertrophie et/ou une hyperplasie des cellules de Leydig ont été observées chez la souris (4 semaines) et chez le chien (39 semaines). D'autres modifications ont également été observées au niveau des tissus reproducteurs, notamment une hypertrophie/hyperplasie de la glande pituitaire, une atrophie des vésicules séminales chez les rats, une hypospermie ainsi qu'une dégénérescence des tubes séminifères chez les chiens. Des différences liées au sexe ont été observées au niveau des glandes mammaires chez le rat (atrophie chez les mâles et hyperplasie lobulaire chez les femelles). Pour chaque espèce, les modifications des organes reproducteurs concordaient avec l'activité pharmacologique de l'enzalutamide et ont été réversibles ou partiellement résolues après une période de récupération de huit semaines. Aucune autre modification clinique ou histopathologique d'autres systèmes d'organes, y compris du foie, n'a été rapportée dans ces deux espèces.

Les études sur des rates gravides ont montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites sont transférés aux fœtus. Après administration orale d'enzalutamide radiomarqué au ^{14}C chez des rates à 14 jours de gestation à la dose de 30 mg/kg (~ 1,9 fois la dose maximale indiquée chez l'humain), la radioactivité maximale dans le fœtus était atteinte 4 heures après l'administration et était inférieure à celle présente dans le plasma maternel avec un ratio tissu/plasma de 0,27. La radioactivité dans le fœtus diminuait à 0,08 fois la concentration maximale 72 heures après l'administration.

Les études sur des rates allaitantes ont montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites sont sécrétés dans le lait. Après administration orale d'enzalutamide radiomarqué au ^{14}C à des rates allaitantes à la dose de 30 mg/kg (~ 1,9 fois la dose maximale indiquée chez l'humain), la radioactivité maximale dans le lait était atteinte 4 heures après l'administration et était 3,54 fois supérieure à celle présente dans le plasma maternel. Les résultats de l'étude ont également montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites sont transférés dans les tissus du raton via le lait et sont ensuite éliminés.

L'enzalutamide ne s'est pas montré génotoxique dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*. Dans une étude de 6 mois menée chez des souris transgéniques rasH2, l'enzalutamide n'était pas cancérogène (absence d'observations néoplasiques) à des doses atteignant 20 mg/kg par jour (ASC_{24h} ~317 $\mu g \cdot h/mL$), qui se sont traduites par des niveaux d'exposition plasmatique similaires à l'exposition clinique (ASC_{24h} 322 $\mu g \cdot h/mL$) chez les patients atteints de CPRCm traités par une dose de 160 mg en une prise orale quotidienne. Le traitement quotidien de rats pendant deux ans par l'enzalutamide à la dose de 10–100 mg/kg/jour a entraîné une incidence accrue de plusieurs tumeurs principalement bénignes. Les plus importantes d'entre elles ont été des tumeurs bénignes des cellules de Leydig, un papillome urothélial et un carcinome de la vessie. Les tumeurs bénignes des cellules de

Leydig sont prévisibles d'après les propriétés pharmacologiques de cet anti-androgène et ne sont pas considérées comme pertinentes pour l'être humain. Des papillomes urothéliaux et carcinomes de la vessie sont attendus chez les rats en raison de la structure horizontale de la vessie du rat, pouvant présenter une urine concentrée et une irritation prolongée provoquées par les calculs. Dans l'étude, des calculs et des cristaux ont été observés dans la vessie des rats. Toutefois, aucun rationnel mécanistique évident expliquant spécifiquement cette malignité ne peut être établi, et compte tenu du fait que les niveaux d'exposition à l'enzalutamide et à ses métabolites, d'après l'ASC obtenue au cours de l'étude, étaient inférieurs ou similaires à ceux des patients atteints d'un cancer de la prostate à la dose recommandée de 160 mg/jour, on ne peut exclure la possibilité que l'enzalutamide ait des effets cancérogènes sur la vessie humaine. Les autres tumeurs, qui sont aussi potentiellement liées à la pharmacologie primaire de l'enzalutamide, sont le fibroadénome mammaire et le thymome bénin chez les mâles, les tumeurs bénignes de l'ovaire à cellules de la granulosa chez les femelles et l'adénome hypophysaire de la pars distalis chez les deux sexes. Les niveaux d'exposition atteints dans cette étude chez les rats mâles à la semaine 26 à la dose de 100 mg/kg/jour pour l'enzalutamide plus ses métabolites actifs M1 et M2 (ASC₂₄ : enzalutamide ~457 µg.h/mL, M1 ~321 µg.h/mL, M2 ~35 µg.h/mL) étaient inférieurs ou égaux à ceux observés chez les patients atteints d'un cancer de la prostate traités à la dose recommandée (160 mg/jour) d'enzalutamide (ASC₂₄ : enzalutamide ~322 µg.h/mL, M1 ~193 µg.h/mL, M2 ~278 µg.h/mL). L'enzalutamide n'était pas phototoxique lors des études *in vitro*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Succinate d'acétate d'hypermellose
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Hypromellose
Talc
Macrogol (8000)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés de 40 mg

Pochette en carton contenant 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PCTFE/aluminium). Chaque boîte contient 112 comprimés pelliculés (4 pochettes).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Xtandi ne doit pas être manipulé par des personnes autres que le patient et ses aidants et, en particulier, par les femmes qui sont enceintes ou en âge de procréer. Les comprimés pelliculés ne doivent pas être coupés ou écrasés.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Astellas Pharma Global Development Inc
1 Astellas Way Northbrook,
IL 60062
Etats-Unis

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

34009 589 019 1 1 : 4 plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimé(s)

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

A compléter ultérieurement par le titulaire.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

A compléter ultérieurement par le titulaire.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière,. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.