

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrERLEADA®
comprimés d'apalutamide
à 60 mg, à 240 mg, voie orale

Code ATC : L02BB05
Antiandrogène

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9
www.janssen.com/canada

Date de l'autorisation initiale :
3 juillet 2018

Date de révision :
8 janvier 2024

Numéro de contrôle : 278563

© 2024 Janssen Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Des modifications importantes ont été apportées récemment à la monographie d'ERLEADA® :

4 Posologie et administration (4.0)	08/2023
7 Mises en garde et précautions, Appareil cutané (7.0)	03/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie (< 18 ans)	4
1.2 Gériatrie (> 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Femmes qui allaitent	12
7.1.3 Enfants et adolescents	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	13
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	18
8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	18
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	19
9.4 Interactions médicament-médicament	21
9.5 Interactions médicament-aliment	24
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	24

9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1	Mode d'action	24
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique.....	25
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	29
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		31
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
14	ÉTUDES CLINIQUES	31
14.1	Études cliniques par indication	31
	Indication 1 : Traitement de patients atteints de cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm).....	31
	Indication 2 : Traitement des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm)	40
15	MICROBIOLOGIE.....	46
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	46
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S		49

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ERLEADA® (comprimés d'apalutamide) est indiqué pour :

- le traitement du cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm).
- le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm).

ERLEADA® n'a pas été étudié chez les patients atteints de CPRCnm ayant un faible risque de former des métastases. L'avantage thérapeutique et le profil de risque chez ces patients sont inconnus.

1.1 Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'ERLEADA® n'ont pas été évaluées chez les patients pédiatriques.

1.2 Gériatrie (> 65 ans)

Aucune différence globale n'a été observée entre les patients âgés et les plus jeunes quant à l'efficacité du produit (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1 Populations particulières](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

ERLEADA® est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation, y compris aux ingrédients non médicinaux ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

ADULTES

La dose recommandée d'ERLEADA® est de 240 mg (quatre comprimés à 60 mg ou un comprimé à 240 mg) administrés par voie orale une fois par jour. Les patients doivent aussi recevoir en concomitance un analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH) ou avoir subi une orchidectomie bilatérale.

Les comprimés ERLEADA® doivent être avalés entiers.

ERLEADA® peut être pris avec ou sans aliments.

Autre méthode d'administration des comprimés à 60 mg

Administrer les comprimés ERLEADA® à 60 mg avec de la compote de pommes.

Pour les patients qui ont de la difficulté à avaler les comprimés entiers, les comprimés ERLEADA® à 60 mg, à la dose recommandée, peuvent être mélangés à de la compote de pommes.

- Mélanger les comprimés ERLEADA® entiers à 120 mL (1/2 tasse) de compote de pommes en remuant. Ne pas écraser les comprimés.
- Attendre 15 minutes et remuer à nouveau la compote de pommes.
- Attendre 15 minutes de plus et remuer encore la compote de pommes jusqu'à ce que les comprimés soient complètement dissous (c.-à-d. sans qu'il reste de morceaux).
- À l'aide d'une cuillère, avaler immédiatement le mélange.
- Ajouter 60 mL (1/4 tasse) d'eau au contenant vide et boire immédiatement le contenu. Répéter l'opération avec 60 mL (1/4 tasse) d'eau une fois de plus pour être certain de prendre la dose complète.
- Le mélange doit être avalé dans l'heure suivant la préparation (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- Ne pas conserver ERLEADA® déjà mélangé à de la compote de pommes plus qu'une heure après sa préparation.

Autre méthode d'administration des comprimés à 240 mg

Disperser le comprimé ERLEADA® à 240 mg dans de l'eau et administrer avec de l'eau non gazeuse ou des aliments mous.

Pour les patients qui ne peuvent pas avaler le comprimé entier, le comprimé ERLEADA® à 240 mg (dose recommandée) peut être dispersé dans de l'eau non gazeuse, puis mélangé à une des boissons non gazeuses ou un des aliments mous suivants : jus d'orange, thé vert, compote de pommes ou yogourt à boire, comme suit

- Mettre le comprimé ERLEADA® à 240 mg entier dans une tasse. Ne pas écraser ni couper le comprimé.
- Ajouter environ 2 cuillères à thé (10 mL) d'eau non gazeuse afin que le comprimé soit entièrement recouvert d'eau.
- Attendre 2 minutes jusqu'à ce que le comprimé se fragmente et se disperse, puis mélanger.
- Ajouter 6 cuillères à thé ou 2 cuillères à soupe (30 mL) d'une des boissons non gazeuses ou d'un des aliments mous suivants : jus d'orange, thé vert, compote de pommes ou yogourt à boire, puis mélanger.
- Avaler immédiatement le mélange.
- Ajouter de l'eau en quantité suffisante dans la tasse vide et boire immédiatement afin d'être certain de prendre toute la dose.

Ne pas conserver le mélange médicament-aliments pour plus tard (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Administration du comprimé ERLEADA® à 240 mg par sonde d'alimentation

Le comprimé ERLEADA® à 240 mg peut être administré par sonde d'alimentation nasogastrique (sonde NG) de calibre 8 French ou plus comme suit :

- Mettre un comprimé à 240 mg dans le corps de la seringue (utiliser une seringue d'au moins 20 mL) et aspirer 10 mL d'eau non gazéifiée dans la seringue.
- Attendre 10 minutes, puis agiter vigoureusement pour disperser complètement le contenu.
- Administrer immédiatement par la sonde d'alimentation NG.
- Remplir de nouveau la seringue avec de l'eau non gazéifiée et administrer. Répéter jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de résidu de comprimé dans la seringue ou la sonde d'alimentation.

(voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Ajustement posologique

En cas d'effet toxique de grade ≥ 3 ou d'effet secondaire intolérable, il faut interrompre le traitement jusqu'à l'atténuation des symptômes à un grade ≤ 1 ou au grade initial, puis le reprendre à la même dose ou à une dose réduite (180 mg ou 120 mg), au besoin. Si l'effet toxique se produit de nouveau à un grade ≥ 3 , la dose d'apalutamide devra alors être réduite au palier inférieur suivant. La dose ne peut être réduite de plus de 2 paliers (jusqu'à 120 mg). Si une réduction supplémentaire s'avère nécessaire, le traitement par l'apalutamide doit être arrêté. Cesser définitivement ERLEADA® chez les patients qui ont des convulsions pendant le traitement.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ERLEADA® n'ont pas été évaluées chez les patients pédiatriques.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés. En général, les patients du groupe le plus âgé (≥ 75 ans) qui ont été traités par ERLEADA® ont présenté une toxicité plus élevée et une tolérance plus faible que celles observées au sein des groupes de patients plus jeunes qu'eux (≤ 65 ans et de 65 à 74 ans), voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées](#). Une surveillance plus étroite doit être menée chez les patients âgés afin de déceler tout signe de toxicité et d'ajuster la dose au besoin.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'existe aucune donnée relative aux patients présentant une insuffisance rénale grave ou une maladie rénale terminale ($DFGe \leq 29$ mL/min/1,73 m²) (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée au moment d'instaurer le traitement. Il n'existe aucune donnée relative aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).

4.5 Dose oubliée

Si le patient omet de prendre une dose, il doit la prendre le plus tôt possible au cours de la même journée, puis reprendre l'horaire normal le jour suivant. Il ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote connu à une surdose d'apalutamide. En cas de surdose, cesser l'administration d'ERLEADA®, instaurer un traitement de soutien général jusqu'à l'atténuation ou la disparition de la toxicité clinique.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Forme pharmaceutique, teneur, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 60 mg	Noyau du comprimé : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, succinate d'acétate d'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC-AS), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et cellulose microcristalline silicifiée. Enrobage du comprimé : oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172), polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.
Orale	Comprimé à 240 mg	Noyau du comprimé : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, succinate d'acétate d'hydroxypropyl méthylcellulose (HPMC-AS), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline (silicifiée). Enrobage du comprimé : monocaprylocaprate de glycérol, oxyde de fer noir (E172), copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique), alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Les comprimés ERLEADA® à 60 mg, pelliculés et de forme oblongue, sont légèrement jaunâtres à vert grisâtre; ils portent l'inscription « AR 60 » gravée sur une face.

Les comprimés ERLEADA® à 60 mg sont vendus en flacons de 120 comprimés. Chaque flacon contient un sachet déshydratant de gel de silice.

Les comprimés ERLEADA® à 240 mg, pelliculés et de forme ovale, sont gris bleuâtre à gris; ils portent l'inscription « E240 » gravée sur une face.

Les comprimés ERLEADA® à 240 mg sont vendus en flacons de 30 comprimés. Chaque flacon contient un sachet déshydratant de gel de silice.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Événements cardiovasculaires ischémiques

Au cours des deux essais cliniques TITAN (population atteinte de CPSCm) et SPARTAN (population atteinte de CPRCm), des événements ischémiques sont survenus chez les patients traités par apalutamide ainsi que chez des patients sous placebo (tous grades confondus : 5 % vs 2 %; grade 3 : 1 % vs 0,8 %; grade 4 : 0,3 % vs 0,1 %; et grade 5 : 0,3 % vs 0,2 %).

Les décès dus à une cardiopathie ischémique ayant été rapportés représentaient 0,5 % des événements cardiovasculaires dans le groupe apalutamide et 0,2 % dans le groupe placebo dans les essais cliniques combinés.

Lors de l'étude TITAN, 4 % des patients sous ERLEADA® et 2 % des patients sous placebo ont présenté des événements cardiovasculaires ischémiques. Deux patients de chacun des groupes sont décédés des suites d'un événement cardiovasculaire ischémique.

Dans l'essai SPARTAN, des incidences supérieures de cardiopathie ischémique et d'insuffisance cardiaque ont été signalées chez les patients traités par ERLEADA® (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans les essais TITAN et SPARTAN, une majorité de patients présentaient des facteurs de risque cardiaque.

Les patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement significative au cours des 6 derniers mois, y compris l'angine de poitrine sévère/instable, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive symptomatique, les événements thromboemboliques artériels ou veineux (p. ex. l'embolie pulmonaire, l'accident vasculaire cérébral, y compris les accidents ischémiques transitoires), ou les arythmies ventriculaires cliniquement significatives ont été exclus des deux essais cliniques.

Chez les patients ayant des antécédents cardiaques, il faut rechercher toute cardiopathie active avant d'instaurer un traitement par ERLEADA® (voir **Surveillance et examens de laboratoire**). Il faut surveiller les patients en vue de déceler tout signe ou symptôme de cardiopathie ischémique. Il faut également optimiser la prise en charge des facteurs de risque

cardiovasculaire, tels que l'hypertension, le diabète ou la dyslipidémie.

Allongement de l'intervalle QTc

Dans une étude sur l'intervalle QT menée chez des hommes atteints de CPRC recevant de l'apalutamide à une dose de 240 mg une fois par jour associé à un traitement antiandrogénique (TAA), selon la plus longue variation de l'intervalle QTcF à tout moment pour chaque patient à l'état d'équilibre, la variation de l'intervalle QTcF moyenne maximale par rapport au départ (Δ QTcF) était de 20,2 msec avec la limite supérieure de l'IC à 90 % à 23,7 msec (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.2 Pharmacodynamie](#)). Une syncope a été signalée chez 2,1 % des patients traités par ERLEADA[®] comparativement à 1,0 % des patients sous placebo dans l'étude SPARTAN. L'apalutamide et le N-desméthyl-apalutamide inhibent le canal potassique hERG-K avec une CI_{50} en dessous de la C_{max} à l'état d'équilibre à la dose quotidienne recommandée d'ERLEADA[®] (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.2 Pharmacodynamie](#)). Surveiller les patients avec des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT, des facteurs de risque de torsades de pointes, ou qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Surveillance et examens de laboratoire

Une surveillance systématique des paramètres biologiques ou cliniques doit être effectuée. De plus, la surveillance clinique et les examens de laboratoire suivants sont recommandés pour les patients traités par ERLEADA[®].

- Surveiller la TSH pendant le traitement pour déceler l'apparition d'une hypothyroïdie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Hypothyroïdie](#)).
- La surveillance de l'ECG doit être envisagée au départ et pendant le traitement par ERLEADA[®] chez les patients à risque d'allongement de l'intervalle QTc ou qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.
- Les patients ayant des antécédents cardiaques doivent être évalués afin de déterminer la présence de toute cardiopathie active avant et pendant le traitement par ERLEADA[®].
- Les patients ayant des antécédents d'AVC doivent être évalués avant et pendant le traitement par ERLEADA[®].
- Les patients recevant ERLEADA[®] doivent être évalués afin de déterminer le risque de fractures et de chutes. Ils doivent également être traités pour prévenir les fractures cliniques, selon les lignes directrices nationales, en envisageant le recours à des agents ciblant les os.

Outre les dosages du taux sérique d'antigène prostatique spécifique (APS), les patients doivent faire l'objet d'une surveillance radiologique afin de détecter toute progression de la maladie puisque chez 87 des 175 patients traités par ERLEADA[®] une progression radiographique (métastases éloignées) a été signalée sans augmentation du taux d'APS dans l'essai SPARTAN.

Appareil locomoteur

Chutes et fractures

Des chutes et des fractures ont été signalées plus souvent chez les patients sous ERLEADA[®].

Lors de l'étude SPARTAN, des chutes ont été signalées chez 15,6 % des patients traités par ERLEADA[®], comparativement à 9,0 % des patients sous placebo; 1,7 % des patients du groupe apalutamide et 0,8 % des patients du groupe placebo ont subi une chute ayant nécessité une hospitalisation. Les chutes n'ont pas été associées à une perte de conscience ni à des convulsions. Lors de l'étude TITAN, des chutes ont été signalées chez un petit pourcentage de patients dans les deux groupes de traitement (7,4 % des patients traités par ERLEADA[®] vs 7,0 % des patients sous placebo); presque tous ces événements étaient de bas grade (grade 1 ou 2) et non grave.

Lors de l'étude SPARTAN, des fractures ont été signalées chez 11,7 % des patients traités par ERLEADA[®] comparativement à 6,5 % des patients sous placebo. Des fractures graves sont survenues chez 3,4 % des patients traités par ERLEADA[®] comparativement à 0,8 % des patients sous placebo. De toutes les fractures graves signalées dans le groupe ERLEADA[®], 74 % ont été des fractures des os porteurs (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#), Notes du [Tableau 3](#)). Le temps médian écoulé avant la survenue d'une fracture était de 314 jours (plage : de 20 à 953 jours) chez les patients traités par ERLEADA[®]. Quarante pour cent des patients avaient chuté dans les 7 jours précédant la fracture. Au cours de l'étude TITAN, des fractures ont été signalées chez 6 % des patients traités par ERLEADA[®] comparativement à 5 % des patients sous placebo; presque toutes ces fractures étaient de bas grade. Des fractures graves se sont produites chez 1,1 % des patients traités par ERLEADA[®] comparativement 0,8 % des patients sous placebo. La fracture de côte a été la fracture la plus fréquente dans les deux groupes de traitement et a été rapportée de manière égale chez 2,3 % des patients dans chaque groupe de traitement. Presque la moitié des patients avaient chuté dans les 7 jours précédant la fracture.

Le risque de chutes et de fractures doit être évalué chez les patients recevant ERLEADA[®] (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

Systeme nerveux

Événements vasculaires cérébraux ischémiques

Dans l'analyse finale de l'étude SPARTAN, avec une exposition médiane à ERLEADA[®] de 33 mois et une exposition médiane au placebo de 12 mois, des troubles vasculaires cérébraux ischémiques sont survenus chez 4 % des patients sous ERLEADA[®] et chez 1 % des patients sous placebo. Dans l'étude TITAN, avec une exposition médiane à ERLEADA[®] de 20 mois et une exposition médiane au placebo de 18 mois, des troubles vasculaires cérébraux ischémiques sont survenus chez une proportion comparable de patients des groupes ERLEADA[®] (1,5 %) et placebo (1,5 %).

Au cours des études SPARTAN et TITAN, des événements de grade 3 et 4 ont été signalés chez 1,2 % des patients du groupe ERLEADA[®] et chez 0,4 % des patients du groupe placebo; en outre, 2 patients (0,2 %) sous ERLEADA[®] sont décédés d'un trouble vasculaire cérébral ischémique.

Les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire dans les 6 mois précédant la randomisation ont été exclus des deux essais cliniques.

Les patients ayant des antécédents d'AVC doivent être évalués avant d'entreprendre le traitement par ERLEADA® (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire](#)). Il faut surveiller les patients à la recherche de signes et symptômes de troubles vasculaires cérébraux ischémiques. Il faut optimiser la prise en charge des facteurs de risque vasculaires cérébraux ischémiques, tels que l'hypertension, le diabète et/ou l'hypercholestérolémie.

Convulsions

Cesser définitivement l'administration d'ERLEADA® si des convulsions surviennent pendant le traitement.

Dans le cadre des études SPARTAN et TITAN, des cas de convulsions ont été observés chez 5 patients (0,4 %) traités par ERLEADA® et chez 2 patients (0,2 %) sous placebo. Les patients ayant des antécédents de convulsions ou présentant des facteurs les y prédisposant ont été exclus de ces études cliniques et les médicaments connus pour abaisser le seuil épiléptogène étaient interdits pendant le traitement par ERLEADA®. Il n'existe aucune expérience clinique relativement à la réadministration d'ERLEADA® à des patients ayant subi une convulsion.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

ERLEADA® peut être nuisible au fœtus en développement et/ou entraîner une fausse couche. Pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent la prise de la dernière dose d'ERLEADA®, les patients qui ont des rapports sexuels avec des femmes en âge de procréer doivent utiliser un condom en plus d'une autre méthode contraceptive très efficace.

Selon des études menées chez des animaux, ERLEADA® peut compromettre la fertilité chez les hommes capables de procréer (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les patients de sexe masculin ne doivent pas faire de dons de sperme pendant le traitement et pendant les trois mois qui suivent la prise de la dernière dose d'ERLEADA®.

- **Risque tératogène**

Dans les études menées chez les animaux, une perte embryonnaire précoce a été observée à la dose de 50 et 100 mg/kg/jour. De plus, une perturbation du développement embryofœtal normal a été observée à une dose égale ou supérieure à 25 mg/kg/jour (2,3 fois l'exposition humaine selon l'ASC), ce qui s'est traduit par un raccourcissement de la distance anogénitale moyenne, une hypophyse déformée (arrondie) et certaines variations squelettiques (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Appareil cutané

Réaction indésirable cutanée sévère (SCAR pour *Severe Cutaneous Adverse Reaction*)

Des rares cas de SCAR (y compris des cas d'éruption cutanée d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques [syndrome DRESS]) et de syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (SSJ/NET), pouvant mettre la vie en danger ou entraîner la mort, ont été signalés après commercialisation chez des patients traités par ERLEADA® (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Cesser immédiatement le traitement par ERLEADA® si des signes ou des symptômes de DRESS/SSJ/NET apparaissent.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ERLEADA® est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui peuvent le devenir (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Selon son mode d'action, ERLEADA® peut être préjudiciable au fœtus s'il est administré pendant la grossesse. Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'ERLEADA® pendant la grossesse.

Données animales

Aucune étude de toxicité sur le développement embryofœtal des animaux n'a été menée avec ERLEADA®.

7.1.2 Femmes qui allaitent

ERLEADA® n'est pas indiqué chez les femmes. Il n'existe aucune donnée sur la présence d'apalutamide ou de ses métabolites dans le lait maternel, ses effets chez le nourrisson nourri au sein ou la production de lait.

7.1.3 Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité d'ERLEADA® n'ont pas été évaluées chez les patients pédiatriques. Il n'y a aucune utilisation pertinente d'ERLEADA® chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

En tout, 19 % des 1 327 patients qui ont reçu ERLEADA® au cours des études cliniques étaient âgés de moins de 65 ans, 41 % étaient âgés de 65 à 74 ans et 40 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale n'a été observée entre les patients âgés et les plus jeunes quant à l'efficacité et l'innocuité du produit. Cependant, les événements indésirables de grade 3 et 4 ont eu tendance à se produire à une incidence plus élevée chez les patients plus âgés (75 ans et plus) traités par ERLEADA® que chez les patients plus jeunes (moins de 65 ans, et entre 65 et 74 ans).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'ERLEADA® a été évaluée dans l'étude SPARTAN, un essai de phase III, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo mené chez 1 201 patients atteints d'un CPRCnm (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)), et dans l'étude TITAN, un essai de phase III, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo mené auprès de 1 051 patients atteints d'un CPSCm (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Dans les données combinées des essais SPARTAN et TITAN, les effets indésirables les plus fréquents (tous grades confondus, $\geq 10\%$) survenus dans le groupe apalutamide par comparaison au groupe placebo étaient : fatigue (28 % vs 19 %), éruption cutanée (groupe de termes) (27 % vs 8 %), hypertension (24 % vs 18 %), arthralgie (19 % vs 12 %), bouffées de chaleur (18 % vs 13 %), diarrhée (18 % vs 10 %), chutes (16 % vs 8 %), nausée (15 % vs 12 %), perte de poids (14 % vs 6 %), extrémités douloureuses (11 % vs 9 %) et baisse de l'appétit (10 % vs 7 %).

Les effets indésirables graves fréquemment signalés dans le groupe apalutamide par comparaison au groupe placebo dans les essais cliniques combinés étaient l'hypertension (13 % vs 11 %) et l'éruption cutanée (6 % vs 0,6 %) (voir également [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), **Surveillance et examens de laboratoire**).

Au cours des deux essais cliniques, l'incidence des effets indésirables entraînant une réduction de la dose, une interruption temporaire du traitement ou un arrêt définitif du traitement était respectivement dans le groupe apalutamide par comparaison au groupe placebo de : 8,8 % vs 2 %, 29 % vs 15 % et 13 % vs 6 %.

Au sein de la population combinée, l'effet indésirable le plus fréquent entraînant une réduction de la dose, une interruption temporaire du traitement ou un arrêt définitif du traitement était l'éruption cutanée.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm)

Lors de l'étude clinique TITAN, 524 patients (population retenue pour l'analyse de l'innocuité) recevaient ERLEADA[®] à raison de 240 mg par jour. Tous les patients de cette étude avaient subi une orchidectomie bilatérale au préalable ou recevaient, pendant l'étude, un traitement concomitant par un analogue de la GnRH (hormone de libération de la gonadotrophine). Dans l'analyse intermédiaire principale, la durée médiane de l'exposition au traitement à l'étude était de 20 mois (de 0 à 34 mois) chez les patients qui recevaient ERLEADA[®] et de 18 mois (de 0,1 à 34 mois) chez ceux qui recevaient le placebo. Au moment de l'analyse intermédiaire, 66 % des patients étaient toujours sous apalutamide et 46 % sous placebo. Dans l'analyse finale mise à jour, l'exposition médiane était de 39 mois chez les patients traités par ERLEADA[®] et de 20 mois chez les patients traités par le placebo. Le profil d'innocuité est demeuré constant pour l'analyse intermédiaire et l'analyse finale, sans aucune nouvelle préoccupation en matière d'innocuité identifiée lors de l'analyse finale.

Les effets indésirables de tous grades les plus fréquents ($\geq 15\%$) qui sont survenus plus souvent ($> 2\%$) dans le groupe ERLEADA[®] que dans le groupe placebo étaient les suivants :

arthralgie, fatigue, éruption cutanée, hypertension et bouffées de chaleur (voir [Tableau 2](#)). La fréquence des événements indésirables de grade 3 et 4 était de 42 % dans le groupe ERLEADA® et de 41 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables de grade 3 et 4 (survenus chez ≥ 1 % des patients) rapportés à une incidence plus élevée dans le groupe ERLEADA® que dans le groupe placebo étaient : éruption cutanée (groupe de termes) (6,3 % vs 0,6 %), asthénie (1,9 % vs 0,6 %) et fatigue (1,5 % vs 1,1 %).

La fréquence des événements indésirables graves était de 20 % dans les deux groupes de l'essai. Les événements indésirables graves qui ont été signalés fréquemment (survenus chez ≥ 1 % des patients) et dont l'incidence a été plus élevée dans le groupe ERLEADA® que dans le groupe placebo étaient : pneumonie (1,3 % vs 0,6 %) et hématurie (1,3 % vs 0,6 %).

Dix patients (2 %) sous ERLEADA® et 16 patients (3 %) sous placebo sont décédés des suites d'un événement indésirable. Les causes de ces décès dans le groupe sous ERLEADA® étaient : cardiopathie ischémique (n = 2), insuffisance rénale aiguë (n = 2), arrêt cardiorespiratoire (n = 1), choc cardiogénique (n = 1), mort subite (n = 1), insuffisance respiratoire (n = 1), accident vasculaire cérébral (n = 1) et perforation d'un ulcère du gros intestin (n = 1).

Des cas d'abandon du traitement en raison d'événements indésirables ont été signalés chez 8 % des patients sous ERLEADA® et chez 5 % des patients sous placebo. Des événements indésirables ayant mené à l'interruption temporaire du traitement ont été rapportés chez 20 % des patients sous ERLEADA® et chez 12 % des patients sous placebo. Une réduction de la dose en raison d'événements indésirables a été signalée chez 7 % des patients traités par ERLEADA® et chez 2 % des patients sous placebo. L'éruption cutanée (groupe de termes) a été l'événement indésirable le plus fréquent ayant mené à une réduction de la dose (5 %), à l'interruption temporaire du traitement (7%) ou à l'arrêt définitif du traitement (2 %).

Le [Tableau 2](#) présente les effets indésirables apparus en cours de traitement dans le groupe ERLEADA® de l'étude TITAN par comparaison au groupe placebo; ces effets sont répertoriés par classe de systèmes-organes et par fréquence.

Tableau 2 : Événements indésirables apparus en cours de traitement à une incidence ≥ 10 % chez les patients randomisés pour recevoir ERLEADA® et dont la fréquence a été d'une supériorité absolue de 2 % par rapport à celle associée au placebo dans l'étude TITAN (CPSCm)

Classe de systèmes-organes Effet indésirable	ERLEADA® n = 524		Placebo n = 527	
	Tous les grades %	Grade 3-4 %	Tous les grades %	Grade 3-4 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^{1,3}	20	2	17	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie ³	17	0,4	15	0,9
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ²	28	6	9	0,8
Prurit	11	0,2	5	0,2

Affections vasculaires				
Bouffées de chaleur	23	0	16	0
Hypertension	18	8	16	9
¹ Comprend : fatigue et asthénie. ² Comprend : éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, éruption généralisée, urticaire, éruption prurigineuse, éruption maculaire, conjonctivite, érythème polymorphe, éruption papuleuse, exfoliation cutanée, éruption cutanée génitale, éruption érythémateuse, stomatite, éruption d'origine médicamenteuse, ulcération buccale, éruption pustuleuse, vésicule cutanée, papule, pemphigoïde, érosion cutanée, dermatite et éruption vésiculeuse. ³ Le degré de sévérité le plus élevé pour les événements de ce type est le grade 3, d'après les critères CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Reactions</i>).				

D'autres événements indésirables rapportés chez 1 à moins de 10 % des patients de l'étude TITAN traités par ERLEADA® par comparaison au groupe placebo comprenaient : diarrhée (9 % vs 6 %), hypothyroïdie (7 % vs 1 %), hypercholestérolémie (5 % vs 1 %), cardiopathie ischémique (4 % vs 2 %), hypertriglycéridémie (3 % vs 1 %), dysgueusie (3 % vs 1 %) et spasmes musculaires (3 % vs 2 %).

Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm)

Au cours de l'essai SPARTAN, 803 patients ont reçu ERLEADA® à une dose de 240 mg par jour en association avec un TAA dans le groupe de traitement et 398 patients ont reçu un placebo en association avec un TAA dans le groupe témoin. Au moment de l'analyse intermédiaire, la durée médiane de traitement chez les patients traités par ERLEADA® était de 16,9 mois (de 0,1 à 42,0 mois), comparativement à 11,2 mois (de 0,1 à 37,1 mois) chez les patients ayant reçu le placebo; 61 % des patients prenaient encore ERLEADA® et 30 % encore le placebo. Au moment de l'analyse finale, la durée médiane de traitement était de 33 mois dans le groupe ERLEADA® et de 12 mois dans le groupe placebo (TAA seulement). Le profil d'innocuité est demeuré uniforme dans les analyses intermédiaire et finale.

Dans le cadre de l'essai clinique SPARTAN, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 15\%$) qui sont survenus plus souvent ($> 2\%$) dans le groupe ERLEADA® que dans le groupe placebo ont été les suivants : fatigue, hypertension, éruption cutanée, diarrhée, nausée, perte pondérale, arthralgie et chutes.

Les événements indésirables graves signalés fréquemment (survenus chez $\geq 1\%$ des patients) et dont l'incidence était plus grande dans le groupe ERLEADA® que dans le groupe placebo étaient les suivants : fractures (groupe de termes) (3,4 % vs 0,8 %), infection urinaire (1,2 % vs 0,8 %), pneumonie (1,1 % vs 0,5 %) et sepsis (1,0 % vs 0 %).

Trois pour cent des patients du groupe ERLEADA® et 1 % des patients du groupe placebo sont décédés des suites d'un événement indésirable. Dans le groupe ERLEADA®, les causes de ces décès étaient l'infection (n = 7 : sepsis ou pneumonie), les troubles généraux (n = 5), les troubles cardiaques (n = 5), l'hémorragie cérébrale (n = 1) et l'accident vasculaire cérébral (AVC) (n = 1).

Des abandons du traitement en raison d'événements indésirables ont été signalés chez 15 % des patients traités par ERLEADA® et chez 7 % des patients recevant le placebo. Des événements indésirables ayant entraîné l'interruption temporaire du traitement ont été signalés

chez 35 % des patients traités par ERLEADA® et chez 18 % des patients prenant le placebo. Une réduction de la dose en raison d'un événement indésirable a été signalée chez 10 % des patients traités par ERLEADA® et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Les événements indésirables ayant le plus fréquemment nécessité une modification de la dose étaient les éruptions cutanées et la fatigue.

Les événements indésirables apparus en cours de traitement à une fréquence d'au moins 10 % chez les patients du groupe ERLEADA® et dont la fréquence a été d'une supériorité absolue de 2 % par rapport à celle associée au placebo dans l'étude SPARTAN sont présentés au [Tableau 3](#).

Tableau 3 : Événements indésirables apparus en cours de traitement à une incidence ≥ 10 % chez les patients randomisés pour recevoir ERLEADA® et dont la fréquence a été d'une supériorité absolue de 2 % par rapport à celle associée au placebo dans l'étude SPARTAN

Classe de systèmes-organes Effets indésirables	ERLEADA® + TAA n = 803		Placebo + TAA n = 398	
	Tous les grades %	Grade 3-4 %	Tous les grades %	Grade 3-4 %
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	20	1	15	0,5
Nausées	18	0	16	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^{1,6}	39	1,4	28	0,3
Lésions, intoxications et complications d'interventions				
Chute ⁶	16	2	9	0,8
Fracture ²	12	3	7	0,8
Investigations				
Perte pondérale ⁶	16	1	6	0,3
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit ³	12	0,1	9	0
Œdème périphérique ⁴	11	0	9	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie ⁶	16	0	8	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ⁵	25	5	6	0,3
Affections vasculaires				
Hypertension	25	14	20	12
Bouffées de chaleur	14	0	9	0

¹ Comprend : fatigue et asthénie.

² Comprend : fracture de côte, fracture de vertèbre lombaire, fracture rachidienne par compression, fracture rachidienne, fracture du pied, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, fracture de vertèbre thoracique, fracture du membre supérieur, fracture du sacrum, fracture de la main, fracture du pubis, fracture acétabulaire, fracture de cheville, fracture par compression, fracture de cartilage costal, fracture des os de la face, fracture de 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 traumatique, fracture de vertèbre cervicale, fracture du col du fémur, fracture du tibia.

- ³ Comprend : trouble de l'appétit, diminution de l'appétit, satiété précoce, et hypophagie.
- ⁴ Comprend : œdème périphérique, œdème généralisé, œdème, œdème génital, œdème pénien, enflure périphérique, œdème scrotal, lymphœdème, enflure et œdème localisé.
- ⁵ Comprend : éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, éruption généralisée, urticaire, éruption prurigineuse, éruption maculeuse, conjonctivite, érythème polymorphe, éruption papuleuse, exfoliation cutanée, éruption cutanée génitale, éruption érythémateuse, stomatite, éruption d'origine médicamenteuse, ulcération buccale, éruption pustuleuse, vésicule cutanée, papule, pemphigoïde, érosion cutanée, dermatite et éruption vésiculeuse.
- ⁶ Les définitions de grade 4 n'existent pas pour ces réactions.

D'autres événements indésirables rapportés chez 1 à moins de 10 % des patients de l'étude SPARTAN traités par ERLEADA[®] par comparaison au groupe placebo comprenaient : hypothyroïdie (8 % vs 2 %), dysgueusie (7 % vs 2 %), prurit (6 % vs 2 %), hypercholestérolémie (6 % vs 2 %), spasmes musculaires (4 % vs 2 %), hypertriglycémie (4 % vs 1 %), événements cérébrovasculaires ischémiques¹ (4 % vs 1 %), cardiopathie ischémique (3,7 % vs 2 %), et insuffisance cardiaque (2,2 % vs 1 %).

Éruption cutanée

Selon les données groupées de deux études cliniques à répartition aléatoire contrôlées par placebo, l'éruption cutanée associée à ERLEADA[®] a été le plus fréquemment décrite comme maculeuse ou maculopapuleuse. Des événements indésirables sous forme d'éruption cutanée ont été signalés chez 26 % des patients traités par ERLEADA[®] par rapport à 8 % des patients recevant le placebo. Des cas d'éruption cutanée de grade 3 (définie comme couvrant plus de 30 % de la surface corporelle) ont été signalés avec le traitement par ERLEADA[®] (6 %) par rapport au placebo (0,5 %). Dans ces études cliniques, l'incidence des éruptions cutanées de tout grade et l'incidence des éruptions cutanées de grade 3 étaient plus de deux fois supérieures dans la population japonaise que dans l'ensemble de la population étudiée.

L'éruption cutanée est apparue après une période médiane de 83 jours de traitement par ERLEADA[®] et a disparu après une période médiane de 78 jours suivant son apparition chez 78 % des patients. La prise en charge des cas d'éruption cutanée passait généralement par l'administration d'antihistaminiques oraux et de corticostéroïdes topiques, et 19 % des patients ont reçu des corticostéroïdes à action systémique. Le délai médian jusqu'à la disparition de l'éruption cutanée était trois fois plus long chez les patients sous apalutamide (100 jours) que chez les patients sous placebo (29 jours). L'éruption cutanée a entraîné un arrêt définitif du traitement chez 7 % de l'ensemble des sujets ayant présenté une éruption. Une réduction de la dose a été nécessaire chez 14 % des patients, et une interruption temporaire du traitement a eu lieu chez 28 % des patients. En tout, 59 % des patients qui avaient interrompu temporairement le traitement par ERLEADA[®] en raison d'une éruption cutanée ont vu celle-ci réapparaître après la reprise du traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

¹ Identifiés dans l'analyse finale de l'étude SPARTAN après une exposition médiane prolongée à ERLEADA[®] (~2 fois plus longue que dans l'étude intérimaire)

Hypothyroïdie

D'après les données groupées de deux études cliniques à répartition aléatoire contrôlées par placebo, des cas d'hypothyroïdie ont été signalés chez 8 % des patients traités par ERLEADA® et chez 2 % des patients recevant un placebo, selon les taux de thyroestimuline (TSH) mesurés tous les 4 mois. Aucune réaction indésirable de grade 3 ou 4 n'a été signalée. L'hypothyroïdie est survenue chez 30 % des patients qui recevaient déjà une hormonothérapie thyroïdienne substitutive dans le groupe ERLEADA® et chez 3 % des patients dans le groupe placebo. Parmi les patients qui ne recevaient aucune hormonothérapie thyroïdienne substitutive, l'hypothyroïdie est survenue chez 7 % des patients traités par ERLEADA® et chez 2 % des patients recevant le placebo. La date d'apparition médiane était celle de la première évaluation prévue. La TSH doit être surveillée régulièrement pendant le traitement par ERLEADA®. Une hormonothérapie thyroïdienne substitutive, lorsqu'elle est indiquée sur le plan clinique, doit être instaurée ou la dose doit être ajustée.

L'apalutamide peut induire l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT). La lévothyroxine et la thyroxine étant des substrats de l'UGT, la perte d'efficacité de la lévothyroxine doit être surveillée chez les patients traités par ERLEADA® qui prennent aussi de la lévothyroxine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables ci-dessous ont été choisis parmi les effets indésirables cliniquement significatifs signalés chez moins de 1 % des patients recevant ERLEADA® et à une incidence plus élevée par rapport au groupe placebo dans le cadre des deux études cliniques.

Affections du système nerveux : convulsion (0,4 % vs 0,2 % sous placebo)

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Les résultats de laboratoire anormaux observés lors des études cliniques sont présentés aux [Tableau 4](#) et [Tableau 5](#).

Tableau 4 : Résultats de laboratoire anormaux observés chez ≥ 15 % des patients traités par ERLEADA® et à une incidence plus élevée que celle associée au placebo (différence > 5 % entre les groupes pour tous les grades) dans l'étude SPARTAN (population atteinte de CPRCnm)

Résultats anormaux	ERLEADA® n = 803		Placebo n = 398	
	Tous les grades %	Grade 3-4 %	Tous les grades %	Grade 3-4 %
Hématologie				
Anémie	70	0,4	64	0,5
Leucopénie	47	0,3	29	0
Lymphopénie*	41	2	21	2
Biochimie				
Hypercholestérolémie ¹	76	0,1	46	0
Hyperglycémie ^{1*}	70	2	59	1

Hypertriglycéridémie ¹	67	2	49	0,8
Hyperkaliémie	32	2	22	0,5

¹ Ne tient pas compte des valeurs à jeun.

Tableau 5 : Résultats de laboratoire anormaux observés chez ≥ 15 % des patients traités par ERLEADA[®] et à une incidence plus élevée que celle associée au placebo (différence > 5 % entre les groupes pour tous les grades) dans l'étude TITAN (population atteinte de CPSCm)

Résultats anormaux	ERLEADA [®] n = 524		Placebo n = 527	
	Tous les grades %	Grade 3-4 %	Tous les grades %	Grade 3-4 %
Hématologie				
Diminution des globules blancs	27	0,4	19	0,6
Biochimie				
Hypertriglycéridémie ¹	17	3	12	2

¹ Ne tient pas compte des valeurs à jeun.

D'autres résultats de laboratoire anormaux signalés chez moins de 15 % des patients traités par ERLEADA[®] et à une incidence plus élevée que celle observée dans le groupe placebo (différence entre les groupes < 5 %) étaient les suivants : hyperkaliémie, hypercholestérolémie et carence en vitamine D.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés lors de la post-commercialisation.

Affections du système nerveux : syndrome des jambes sans repos

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumopathie interstitielle diffuse

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/nécrolyse épidermique toxique (NET), éruption cutanée d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (syndrome DRESS)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Médicaments qui inhibent le CYP2C8 ou le CPY3A4

On s'attend à ce que l'administration concomitante d'un puissant inhibiteur du CYP2C8 ou du CPY3A4 augmente l'exposition à l'état d'équilibre des fractions actives (somme de l'apalutamide non lié et du N-desméthyl-apalutamide non lié corrigé en fonction de la puissance). Les inhibiteurs légers ou modérés du CYP2C8 ou du CPY3A4 ne devraient avoir aucun effet sur l'exposition à l'apalutamide.

Médicaments qui induisent le CYP3A4 ou le CPY2C8

Les effets des inducteurs du CYP3A4 ou du CYP2C8 sur la pharmacocinétique de l'apalutamide n'ont pas été évalués *in vivo*. On s'attend à ce que l'administration concomitante d'un puissant inducteur du CYP3A4 ou du CPY2C8 diminue l'exposition à l'état d'équilibre des

fractions actives (somme de l'apalutamide non lié et du N-desméthyl-apalutamide non lié corrigé en fonction de la puissance).

Agents qui diminuent l'acidité

L'apalutamide n'est pas ionisable dans des conditions de pH physiologique appropriées; par conséquent, les agents qui diminuent l'acidité (p. ex. les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes des récepteurs H2 et les antiacides) ne devraient avoir aucun effet sur la solubilité et la biodisponibilité de l'apalutamide.

Médicaments qui ont un effet sur les transporteurs

In vitro, l'apalutamide et son métabolite N-desméthyl sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp), mais pas de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) ni des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) OATP1B1 et OATP1B3. Étant donné que l'apalutamide est complètement absorbé après son administration orale, la P-gp n'en limite pas l'absorption et, par conséquent, l'inhibition ou l'induction de la P-gp ne devrait avoir aucun effet sur sa biodisponibilité.

Effet d'ERLEADA® sur les enzymes métabolisant les médicaments

Des études *in vitro* ont révélé 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, du CYP2C19 et du CYP3A4. L'apalutamide et le N-desméthyl-apalutamide n'ont aucun effet sur le CYP1A2 et le CYP2D6 à des concentrations thérapeutiques pertinentes.

ERLEADA® est un inducteur puissant du CYP3A4 et du CYP2C19, et un faible inducteur du CYP2C9 chez l'humain. L'utilisation concomitante d'ERLEADA® avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4, le CYP2C19 ou le CYP2C9 peut réduire l'exposition à ces médicaments. Il est recommandé de substituer ces médicaments dans la mesure du possible ou d'évaluer s'il y a une perte d'efficacité si leur administration est maintenue. ERLEADA® n'a entraîné aucun changement significatif sur le plan clinique quant à l'exposition au substrat du CYP2C8.

L'apalutamide peut induire l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT). L'administration concomitante d'ERLEADA® avec des médicaments qui sont des substrats de l'UGT peut réduire l'exposition de ces médicaments. Il faut faire preuve de prudence quand des substrats de l'UGT doivent être administrés en concomitance avec ERLEADA® et évaluer s'il y a une perte d'efficacité.

Effet d'ERLEADA® sur des transporteurs de médicaments

Il a été cliniquement démontré que l'apalutamide est un faible inducteur de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B1. L'utilisation concomitante d'ERLEADA® avec des médicaments qui sont des substrats de la P-gp, de la BCRP ou de l'OATP1B1 peut réduire l'exposition à ces médicaments. Il faut faire preuve de prudence quand des substrats de la P-gp, de la BCRP ou de l'OATP1B1 doivent être administrés en concomitance avec ERLEADA® et évaluer s'il y a une perte d'efficacité si l'administration de ces médicaments est maintenue.

Selon des données *in vitro*, l'inhibition du transporteur de cation organique 2 (OCT2), du transporteur d'anion organique 3 (OAT3) et des protéines d'extrusion de multiples médicaments

et toxines (MATE) par l'apalutamide et son métabolite N-desméthyl ne peut être exclue. Aucune inhibition *in vitro* du transporteur d'anion organique 1 (OAT1) n'a été observée. Des simulations semblent indiquer que l'apalutamide n'entraîne aucune variation significative sur le plan clinique de l'exposition à la benzylpénicilline (substrat de l'OAT3).

Effet d'ERLEADA® sur les analogues de la GnRH

Les données pharmacocinétiques recueillies chez des sujets atteints d'un CPSCm qui ont reçu de l'acétate de leuprolide (un analogue de la GnRH) en concomitance avec l'apalutamide indiquent que ce dernier n'exerce aucun effet manifeste sur l'exposition au leuprolide à l'état d'équilibre.

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments cités dans le [Tableau 6](#) a été établie en se basant sur des études sur les interactions médicamenteuses, ou sur des interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité prévue de l'interaction.

Tableau 6 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Médicament Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Effet sur l'apalutamide d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 comme :			
Gemfibrozil à 600 mg b.i.d.	EC	↑ apalutamide Dose unique de 240 mg : C _{max} ↓ 21 %, ASC ↑ 68 %	Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. Envisager de réduire la dose d'ERLEADA® selon la tolérabilité (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
	T*	État d'équilibre C _{max} ↑ 32 %, ASC ↑ 44 %	
	T*	Fractions actives (somme de l'apalutamide non lié et du métabolite actif corrige en fonction de la puissance) C _{max} à l'état d'équilibre ↑ 19 %, ASC ↑ 23 % * Scénario le plus défavorable.	

Médicament Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Effet sur l'apalutamide d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme :			
Itraconazole à 200 mg die	EC	↔ apalutamide Dose unique de 240 mg : C _{max} ↓ 22 %, ASC ↔	Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. Envisager de réduire la dose d'ERLEADA® selon la tolérabilité (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
Kétoconazole à 400 mg die	T* T*	↑ apalutamide État d'équilibre C _{max} ↑ 38 %, ASC ↑ 51 % Fractions actives (somme de l'apalutamide non lié et du métabolite actif corrigé en fonction de la puissance) C _{max} à l'état d'équilibre ↑ 23 %, ASC ↑ 28 % * Scénario le plus défavorable.	Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire. Envisager de réduire la dose d'ERLEADA® selon la tolérabilité (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
Effet sur l'apalutamide d'inducteurs du CYP3A4/CYP2C8 comme :			
Rifampicine à 600 mg die	T T	↓ apalutamide État d'équilibre C _{max} ↓ 25 %, ASC ↓ 34 % Fractions actives (somme de l'apalutamide non lié et du métabolite actif corrigé en fonction de la puissance) C _{max} à l'état d'équilibre ↓ 15 %, ASC ↓ 19 %	Aucun ajustement de dose n'est nécessaire.

Médicament Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Effet de l'apalutamide sur des médicaments métabolisés par le CYP3A4 comme :			
Midazolam à 2 mg	EC	Des doses orales multiples d'ERLEADA® ont entraîné une ↓ 92 % de l'ASC et une ↓ 77 % de la C _{max} du midazolam.	Il est recommandé de faire une substitution dans la mesure du possible ou une évaluation en cas de perte d'efficacité si l'administration du médicament est maintenue.
Effet de l'apalutamide sur des médicaments métabolisés par le CYP2C19 comme :			
Oméprazole à 40 mg	EC	Des doses orales multiples d'ERLEADA® ont entraîné une ↓ 85 % de l'ASC et une ↓ 77 % de la C _{max} de l'oméprazole.	Il est recommandé de faire une substitution dans la mesure du possible ou une évaluation en cas de perte d'efficacité si l'administration du médicament est maintenue.
Effet de l'apalutamide sur des médicaments métabolisés par le CYP2C9 comme :			
Warfarine à 10 mg	EC	Des doses orales multiples d'ERLEADA® ont entraîné une ↓ 46 % de l'ASC et une ↓ 16 % de la C _{max} de la S-warfarine.	Il est recommandé de faire une substitution dans la mesure du possible ou une évaluation en cas de perte d'efficacité si l'administration du médicament est maintenue. Surveiller le rapport international normalisé (RIN) pendant le traitement par ERLEADA®.
Effets de l'apalutamide sur des médicaments métabolisés par le CYP2C8 comme :			
Pioglitazone à 15 mg	EC	Des doses orales multiples d'ERLEADA® ont entraîné une ↓ 18 % de l'ASC de la pioglitazone, avec une C _{max} ↔.	Aucun ajustement de dose
Effet de l'apalutamide sur des substrats de la P-gp comme :			
Fexofénadine à 30 mg	EC	Des doses orales multiples d'ERLEADA® ont entraîné une ↓ 30 % de l'ASC de la fexofénadine, avec une C _{max} ↔.	Faire preuve de prudence et évaluer s'il y a perte d'efficacité si l'administration du médicament est maintenue.

Médicament Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Effet de l'apalutamide sur des substrats de la BCRP ou de l'OATP1B1 comme :			
Rosuvastatine à 10 mg	EC	Des doses orales multiples d'ERLEADA® ont entraîné une ↓ 41 % de l'ASC de la rosuvastatine, avec une $C_{max} \leftrightarrow$.	Faire preuve de prudence et évaluer s'il y a perte d'efficacité si l'administration du médicament est maintenue.
Effet de l'apalutamide sur les substrats de l'OAT3 comme :			
Benzylopénicilline à 240 mg	T	Des doses orales multiples d'ERLEADA® ont entraîné une ASC et une $C_{max} \leftrightarrow$ de la benzylopénicilline.	Aucun ajustement de dose

Légende : EC = essai clinique; T = théorique (d'après des simulations); ASC = aire sous la courbe

9.5 Interactions médicament-aliment

ERLEADA® peut être administré avec ou sans aliments (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Dans le cadre d'études cliniques, ERLEADA® a été administré sans tenir compte des aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'apalutamide est un inhibiteur du récepteur des 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, entrave la transcription induite par le RA et ne présente aucune activité agoniste du RA dans le cadre d'études précliniques. Dans des modèles murins du cancer de la prostate, l'administration de l'apalutamide a causé une diminution de la prolifération des cellules tumorales et une augmentation de l'apoptose, menant à une inhibition de la croissance tumorale et à une régression des tumeurs. Un métabolite

majeur, N-desméthyl-apalutamide, a montré le tiers de l'activité transcriptionnelle du RA de l'apalutamide *in vitro*.

10.2 Pharmacodynamie

Effet sur l'intervalle QT/QTc et électrophysiologie cardiaque

L'apalutamide et le N-desméthyl-apalutamide inhibent le canal potassique hERG-K avec une CI_{50} en dessous de la C_{max} à l'état d'équilibre à la dose quotidienne recommandée de 240 mg. Dans une étude sur l'intervalle QT menée chez des hommes atteints de CPRC recevant de l'apalutamide à une dose de 240 mg une fois par jour associé à un TAA, selon la plus longue variation de l'intervalle QTcF à tout moment pour chaque patient à l'état d'équilibre, la variation de l'intervalle QTcF moyenne maximale par rapport au départ ($\Delta QTcF$) était de 20,2 msec avec la limite supérieure de l'IC à 90 % à 23,7 msec. Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont montré un allongement de l'intervalle QTcF dépendant de la concentration avec l'apalutamide et le N-desméthyl-apalutamide.

Effet sur le canal chlorique de GABA_A

L'inhibition du GABA_A est un effet non recherché de l'apalutamide et du N-desméthyl-apalutamide. On juge que cette interaction est le mécanisme entraînant les manifestations épileptiques/convulsions observées au cours d'études de toxicologie générale à des doses élevées chez les animaux (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 7 : Moyenne arithmétique (é.-t.) des paramètres pharmacocinétiques de l'apalutamide et du N-desméthyl-apalutamide à l'état d'équilibre après l'administration d'ERLEADA® à 240 mg die à des patients atteints d'un cancer de la prostate

Fraction	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	ASC_{tau} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h) ^a	Rapport entre les concentrations maximale et minimale	Vd/F (L) ^b	Cl/F (L/h) ^b	$t_{1/2}$ (h) effective
Apalutamide	6,0 (1,7)	100 (32)	2 (1-4)	1,63 (0,25)	276	2,0	74 (28)
N-desméthyl-apalutamide	5,9 (1,0)	124 (23)	1 (0-4)	1,27 (0,13)	238	1,5	Non établi

^a Valeur médiane et fourchette pour le t_{max} .

^b D'après l'analyse pharmacocinétique populationnelle.

Après l'administration unique répétée, l'exposition (C_{max} et aire sous la courbe [ASC] de la concentration) à l'apalutamide a augmenté proportionnellement à la dose dans la fourchette de doses de 30 à 480 mg. Avec l'administration unique répétée de 240 mg, l'état d'équilibre de l'apalutamide a été atteint après 4 semaines et le rapport d'accumulation moyen a représenté environ 5 fois celui d'une dose unique. Une augmentation de la clairance apparente (Cl/F) a été observée avec l'administration répétée, probablement en raison de l'induction du métabolisme propre de l'apalutamide.

L'ASC moyenne du rapport métabolite/médicament parent pour le N-desméthyl-apalutamide après l'administration répétée était de 1,3. Sur la base de l'exposition systémique, de la puissance relative et des propriétés pharmacocinétiques, le N-desméthyl-apalutamide a probablement contribué à l'activité clinique de l'apalutamide.

Effet des aliments

L'administration de l'apalutamide à des sujets en santé à jeun ainsi qu'avec un repas riche en gras n'a entraîné aucune variation pertinente sur le plan clinique de la C_{max} et de l'ASC. Le temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) a été allongé d'environ 1 à 2 heures quand le médicament a été pris avec des aliments (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'administration de l'apalutamide à 60 mg dispersé dans un mélange de compote de pommes a produit des expositions comparables et un délai plus court (de 1 heure) avant d'atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}), comparativement à l'administration de l'apalutamide sous forme de comprimés entiers. Les profils de dissolution *in vitro* des comprimés d'apalutamide à 240 mg avec ou sans aliments étaient comparables (jus d'orange, thé vert, yogourt à boire et compote de pommes).

Administration par sonde nasogastrique (NG)

L'apalutamide dispersé (240 mg) était compatible avec différents types de sondes NG (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Absorption

Après l'administration orale, le t_{max} a été de 2 heures. La biodisponibilité orale absolue moyenne est d'environ 100 % chez des sujets sains, ce qui indique que l'apalutamide est complètement absorbé après son administration orale.

Distribution

À l'état d'équilibre, le volume de distribution apparent moyen de l'apalutamide est d'environ 276 L, ce qui est indicatif d'une importante distribution extravasculaire.

L'apalutamide et le N-desméthyl-apalutamide sont respectivement liés à 96 % et à 95 % à des protéines plasmatiques; ils se lient principalement à l'albumine plasmatique, quelle que soit la concentration. D'après des études chez l'animal, l'apalutamide et le N-desméthyl-apalutamide peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme

Après une administration orale unique d'apalutamide à 240 mg marqué au carbone 14, l'apalutamide, le N-desméthyl-apalutamide (métabolite actif) et un métabolite d'acide carboxylique inactif ont constitué la majeure partie de la radioactivité du carbone 14 dans le plasma, représentant respectivement 44 %, 44 % et 3 % de l'ASC totale pour le carbone 14.

Le métabolisme constitue la principale voie d'élimination de l'apalutamide. Celui-ci est principalement métabolisé par le CYP2C8 et le CYP3A4 pour former le N-desméthyl-apalutamide. L'apalutamide et le N-desméthyl-apalutamide sont à leur tour métabolisés par une carboxylestérase pour former l'acide carboxylique, un métabolite inactif. La contribution du

CYP2C8 et du CYP3A4 dans le métabolisme de l'apalutamide est estimée à 58 % et à 13 % après une dose unique, mais passe à respectivement 40 % et 37 % à l'état d'équilibre.

Élimination

L'apalutamide, surtout sous forme de métabolites, est principalement éliminé dans l'urine. Après l'administration par voie orale d'une dose unique d'apalutamide radiomarqué, 89 % de la radioactivité a été récupérée sur une période maximale de 70 jours après l'administration : 65 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine (1,2 % de la dose sous forme d'apalutamide inchangé et 2,7 % sous forme de N-desméthyl-apalutamide) et 24 % a été récupérée dans les fèces (1,5 % de la dose sous forme d'apalutamide inchangé et 2 % sous forme de N-desméthyl-apalutamide).

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

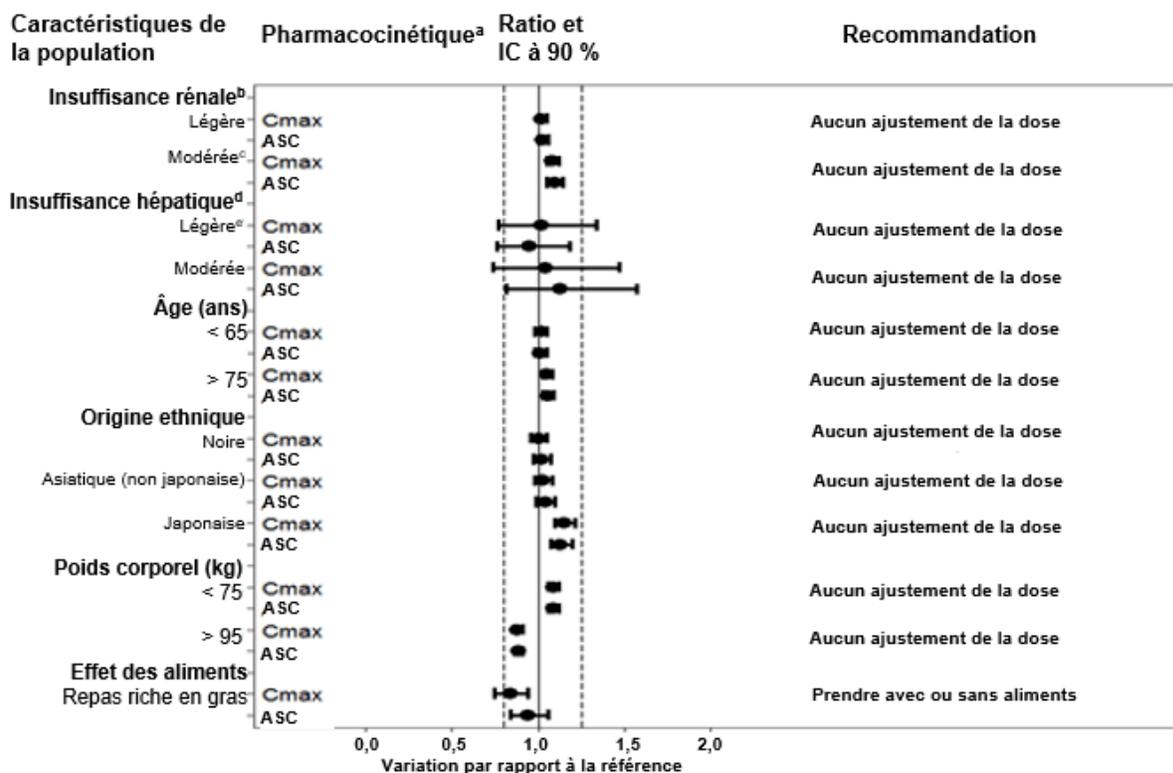
Populations particulières et états pathologiques

Les effets de facteurs intrinsèques, tels que l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, l'âge, l'origine ethnique et le poids corporel, sur la pharmacocinétique de l'apalutamide sont décrits individuellement ci-dessous et résumés à la [Figure 1](#). Aucune différence importante sur le plan clinique dans la pharmacocinétique de l'apalutamide et du N-desméthyl-apalutamide n'a été observée chez des sujets âgés de 18 à 94 ans, de diverses origines ethniques, de poids corporels variés ou présentant une insuffisance rénale légère (DFGe de 60-89 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe de 30-59 mL/min/1,73 m²) ou une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh).

- **Enfants et adolescents** : ERLEADA[®] n'a pas été évalué chez les patients pédiatriques.
- **Personnes âgées** : En tout, 19 % des 1 327 patients qui ont reçu ERLEADA[®] au cours des études cliniques étaient âgés de moins de 65 ans, 41 % étaient âgés de 65 à 75 ans et 40 % avaient 75 ans ou plus. Des analyses pharmacocinétiques populationnelles ont montré que, sur le plan clinique, l'exposition systémique à l'apalutamide et au N-desméthyl-apalutamide n'était pas significativement différente entre les patients de 65 ans et plus et les patients de moins de 65 ans.
- **Sexe** : Toutes les données proviennent de patients masculins.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent** : ERLEADA[®] est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir. D'après son mode d'action, ERLEADA[®] peut avoir des effets nocifs pour le fœtus quand il est administré pendant la grossesse. Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'ERLEADA[®] pendant la grossesse chez l'être humain. Il n'existe aucune donnée sur la présence de l'apalutamide ou de ses métabolites dans le lait maternel, ni sur ses effets chez le nourrisson nourri au sein ou la production de lait.
- **Origine ethnique** : La majorité des patients traités par l'apalutamide dans des études cliniques étaient d'origine ethnique blanche (blancs ou hispaniques ou latinos). Selon une analyse de pharmacocinétique de population, il n'y a aucune différence d'exposition pertinente sur le plan clinique entre les patients d'origine ethnique blanche (blancs ou hispaniques ou latinos), noire (d'origine africaine ou afro-américaine), asiatique (non japonaise) ou japonaise.

- **Insuffisance hépatique** : Dans le cadre d'une étude de phase I consacrée à l'insuffisance hépatique, l'exposition systémique à l'apalutamide et au N-desméthyl-apalutamide chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée au départ (classe A ou B de Child-Pugh, respectivement) a été comparable à celle observée chez les sujets présentant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée au départ. Il n'existe aucune donnée relative à l'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).
- **Insuffisance rénale** : Aucune étude portant sur l'insuffisance rénale n'a été menée avec ERLEADA®. Selon une analyse de pharmacocinétique populationnelle reposant sur des données d'études cliniques menées chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration et des sujets en santé, aucune différence notable en ce qui concerne l'exposition systémique n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance rénale légère ou modérée préexistante (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 30 à 89 mL/min/1,73 m²) et les sujets ayant une fonction rénale normale au départ (DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m²). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'existe aucune donnée relative à l'insuffisance rénale grave ou à une maladie rénale terminale (DFGe ≤ 29 mL/min/1,73 m²).
- **Obésité** : Des analyses de pharmacocinétique de population ont révélé que le poids corporel (fourchette : de 45 à 182 kg) n'avait aucun effet statistiquement significatif sur l'exposition à l'apalutamide.

Figure 1 : Effets de facteurs intrinsèques et des aliments sur ERLEADA®



- ^a Les paramètres pharmacocinétiques (C_{max} et ASC) sont établis pour l'apalutamide.
- ^b Le degré d'atteinte de la fonction rénale a été déterminé par le DFGe à l'aide de l'équation MDRD (*modification of diet in renal disease*); fonction rénale normale (≥ 90 mL/min/1,73 m²), atteinte légère (60-89 mL/min/1,73 m²), atteinte modérée (30-59 mL/min/1,73 m²).
- ^c Ces données comprennent celles provenant de 2 sujets présentant une insuffisance rénale grave (≤ 29 mL/min/1,73 m²).
- ^d Le degré d'insuffisance hépatique a été déterminé par la classification de Child-Pugh; légère (classe A de Child-Pugh), modérée (classe B de Child-Pugh).
- ^e Une analyse de pharmacocinétique de population a révélé qu'une insuffisance hépatique légère (selon les critères du National Cancer Institute) n'a aucun effet sur l'exposition à l'apalutamide.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver ERLEADA® entre 15 et 30 °C, dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière et de l'humidité. Si les comprimés ERLEADA® sont vendus dans un flacon, ne pas retirer le sachet déshydratant de gel de silice du flacon.

Les professionnels de la santé doivent recommander à leurs patients de retourner tous les médicaments non utilisés à la pharmacie pour une mise au rebut adéquate.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune manipulation particulière n'est requise pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

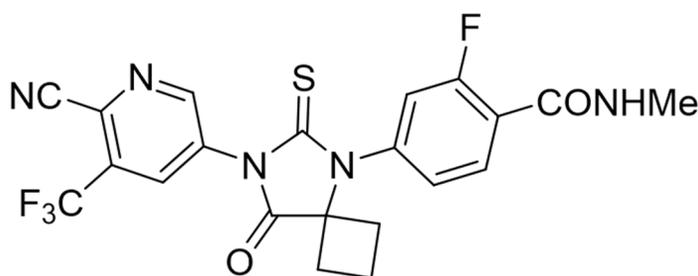
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : apalutamide

Nom chimique : 4-{7-[6-cyano-5-(trifluorométhyl) pyridin-3-yl]-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4] octan-5-yl}-2-fluoro-*N*-méthylbenzamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₁H₁₅F₄N₅O₂S; la masse moléculaire est 477,43

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La substance pharmaceutique se présente sous la forme d'une poudre blanche à légèrement jaune. Elle est pratiquement insoluble en milieu aqueux dans une vaste fourchette de pH. La constante de dissociation (pKa) de la substance pharmaceutique est 9,7 (fraction de carboxamide acide).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Indication 1 : Traitement de patients atteints de cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm)

Étude TITAN : Cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm)

L'étude TITAN était un essai clinique multinational, multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo durant lequel 1 052 patients atteints d'un CPSCm ont été répartis aléatoirement (selon un rapport de 1:1) pour recevoir 240 mg d'ERLEADA® une fois par jour par voie orale (n= 525) ou un placebo une fois par jour (n = 527). Tous les patients avaient subi une orchidectomie bilatérale au préalable ou recevaient un traitement concomitant par un analogue de la GnRH. Les patients ont été stratifiés en fonction du score Gleason obtenu lors de l'établissement du diagnostic, de l'utilisation antérieure du docétaxel et de la région géographique.

Les patients atteints d'un CPSCm étaient admissibles à cette étude que leur tumeur soit peu volumineuse ou volumineuse.

Les caractéristiques démographiques du patient et les caractéristiques de la maladie au départ présentées ci-dessous étaient équilibrées entre les deux groupes. L'âge médian des patients était de 68 ans (tranche de 43 à 94 ans), et 23 % d'entre eux étaient âgés de 75 ans ou plus. En tout, 68 % des patients étaient caucasiens, 22 % étaient asiatiques et 2 % étaient noirs. Soixante-trois pour cent (63 %) des patients avaient une maladie à haut volume, et 37 %, une maladie à faible volume. Par ailleurs, 16 % des patients avaient déjà subi une intervention chirurgicale ou une radiothérapie de la prostate ou les deux. La majorité des patients (92 %) avaient un score de Gleason d'au moins 7. Enfin, tous les patients (exception faite d'un patient sous placebo) avaient un score de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 ou de 1 lors de leur admission à l'étude.

La population de l'étude TITAN était formée de patients atteints d'un cancer métastatique qui venaient de recevoir leur diagnostic et de patients qui avaient reçu un diagnostic de cancer localisé et dont la maladie avait atteint le stade métastatique. Ces patients avaient une maladie à faible ou à haut volume et à faible ou à haut risque ([Tableau 8](#)).

Une maladie à haut volume tumoral était définie comme un cancer avec des métastases viscérales et une lésion osseuse unique ou avec la présence d'au moins quatre lésions osseuses, dont au moins une d'entre elles devait se situer dans une structure osseuse autre que la colonne vertébrale ou les os iliaques. Une maladie à faible volume tumoral était définie comme un cancer avec présence de lésions osseuses ne correspondant pas à la définition d'une maladie à haut volume tumoral.

Une maladie à haut risque est définie par la présence de deux facteurs pronostiques soit : un score de Gleason de 8 ou plus et la présence d'au moins trois lésions osseuses; ou un score de Gleason de 8 ou plus et la présence de métastases viscérales; ou la présence d'au moins trois lésions osseuses et de métastases viscérales. Une maladie à faible risque est une maladie ne correspondant pas à une maladie à haut risque.

Soixante-huit pour cent (68 %) des patients avaient été traités par un antiandrogène de première génération avant que leur cancer atteigne le stade métastatique.

Les principales caractéristiques de la maladie au départ sont présentées dans le [Tableau 8](#) ci-dessous.

Tableau 8 : Principales caractéristiques de la maladie au départ; population en intention de traiter (étude TITAN)

	ERLEADA®	Placebo
Population en ITT	525	527
Temps écoulé entre le diagnostic initial et la répartition aléatoire (mois)		
Médiane (intervalle)	4,11 (0,5 à 222,9)	4,04 (0,7 à 341,4)
Temps écoulé entre le diagnostic de cancer métastatique et la répartition aléatoire (mois)		
Médiane (intervalle)	2,63 (0,5 à 28,2)	2,69 (0,4 à 27,1)
Stade métastatique lors du diagnostic		
M0	16,2 %	11,2 %
M1	78,3 %	83,7 %
MX	5,5 %	5,1 %
Score de Gleason lors du diagnostic initial		
< 7	7,8 %	7,4 %
7	25,3 %	24,7 %
8	30,7 %	29,2 %
9	31,4 %	33,0 %
10	4,8 %	5,7 %
Score de performance ECOG		
0	62,5 %	66,0 %
1	37,5 %	33,8 %
2	0	0,2 %
Utilisation antérieure du docétaxel		
Non	89,0 %	89,6 %
Oui	11,0 %	10,4 %
Étendue de la maladie lors de l'admission		
Os	100,0 %	100,0 %
Os seulement	55,0 %	51,0 %
Nœuds (ganglions) lymphatiques	37,9 %	41,6 %
Viscères	10,7 %	13,7 %
Poumons	9,0 %	12,1 %
Foie	2,3 %	2,5 %
Tissus mous	4,2 %	5,1 %
Nombre de lésions osseuses lors de l'admission		
≤ 10	60,6 %	62,8 %
> 10	39,4 %	37,2 %
Maladie à haut volume	62 %	64 %
Maladie à faible volume	38 %	36 %
Maladie à haut risque	55 %	54 %
Maladie à faible risque	45 %	46 %

Résultats de l'étude

Les coparamètres de cette étude étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression radiographique (SSPr). La SSPr évaluée par l'investigateur est le délai entre la date de la randomisation et la date du premier examen radiographique montrant une progression de la maladie (progression des lésions dans les tissus mous selon les critères RECIST modifiés (version 1.1) ou présence d'au moins deux lésions osseuses supplémentaires visibles au

scanner par comparaison aux lésions de départ), ou le décès du patient quelle que soit la cause, selon la première éventualité.

Les paramètres secondaires étaient le temps écoulé jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique, jusqu'à l'accroissement de la douleur, jusqu'à l'utilisation chronique des opioïdes et jusqu'à la survenue d'événements osseux. Les autres paramètres secondaires étaient le temps écoulé jusqu'à l'augmentation du taux d'APS² et la deuxième survie sans progression pendant le premier traitement subséquent (SSP-2³).

Au moment où l'analyse principale prédéfinie a été effectuée, 66 % des patients du groupe ERLEADA[®] et 46 % des patients du groupe placebo poursuivaient le traitement expérimental. La durée médiane de traitement lors de l'analyse principale était de 20,5 mois dans le groupe ERLEADA[®] et de 18,3 mois dans le groupe placebo.

Dans l'analyse principale, une amélioration statistiquement significative de la SG et de la SSPr a été démontrée chez les patients sous ERLEADA[®] par comparaison aux patients sous placebo. Cette amélioration s'est traduite par une réduction de 33 % du risque de décès et par une réduction de 52 % du risque de progression radiographique ou de décès chez les patients sous ERLEADA[®], comparativement aux patients sous placebo ([Tableau 9](#)).

Une mise à jour de l'analyse de la SG a été effectuée au moment de l'analyse finale de l'étude lorsque 405 décès ont été observés avec un suivi médian de 44 mois. Au moment de l'analyse finale, le traitement était encore en cours chez 51 % des patients du groupe ERLEADA[®] et chez 0 % du groupe placebo. La durée médiane de traitement était de 39 mois dans le groupe ERLEADA[®] et de 20 mois dans le groupe placebo. De plus, au moment de l'analyse finale, 39 % des patients du groupe placebo étaient passés à un traitement par ERLEADA[®] avec une durée médiane de traitement de 15 mois pour les patients étant passés à un traitement par ERLEADA[®]. Les résultats dans l'analyse finale mise à jour de la SG étaient uniformes avec les résultats obtenus dans l'analyse principale intermédiaire prédéfinie de la SG ([Tableau 9](#)).

Les résultats clés d'efficacité provenant de l'étude TITAN sont résumés dans le [Tableau 9](#) ainsi que dans la [Figure 2](#) et la [Figure 4](#) ci-après.

-
- 2 Le temps écoulé jusqu'à l'augmentation du taux d'APS était défini comme le temps depuis la randomisation jusqu'à l'augmentation du taux d'APS selon les critères PCWG2 (*Prostate Cancer Working Group 2*).
 - 3 Temps écoulé jusqu'à la progression pendant le premier traitement subséquent ou jusqu'au décès, quelle que soit la cause (SSP-2)

Tableau 9 : Résultats sommaires relatifs aux paramètres principaux et clés dans la population en intention de traiter (étude TITAN)

Paramètre d'évaluation	Nombre d'événements (%)		Médiane (mois [IC à 95 %])		HR (IC à 95 %) ^a Valeur p (test de Mantel-Haenszel) ^b
	ERLEADA® + TAA (n = 525)	Placebo + TAA (n = 527)	ERLEADA® + TAA (n = 525)	Placebo + TAA (n = 527)	
Paramètres principaux					
Survie globale(SG) principale intermédiaire ^c	83 (16 %)	117 (22 %)	NÉ	NÉ	0,67 (0,51 à 0,89) 0,0053
SG finale mise à jour ^d	170 (32 %)	235 (45 %)	NÉ	52	0,65 (0,53 à 0,79)
Survie sans progression radiographique (SSPr)	134 (26 %)	231 (44 %)	NÉ	22,1 (18,5 à 33,0)	0,48 (0,39 à 0,60) < 0,0001
Paramètre secondaire					
Temps écoulé jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique ^e	44 (8 %)	100 (19 %)	NÉ	NÉ	0,39 (0,27 à 0,56) < 0,0001

a Le *hazard ratio* (HR) a été établi au moyen d'un modèle de régression à risques proportionnels stratifié. Un HR < 1 est en faveur du traitement actif.

b La valeur p a été calculée au moyen d'un test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction du score de Gleason lors du diagnostic (≤ 7 vs > 7), de la région (Amérique du Nord / Union européenne vs autres pays) et de l'utilisation antérieure du docétaxel (oui vs non).

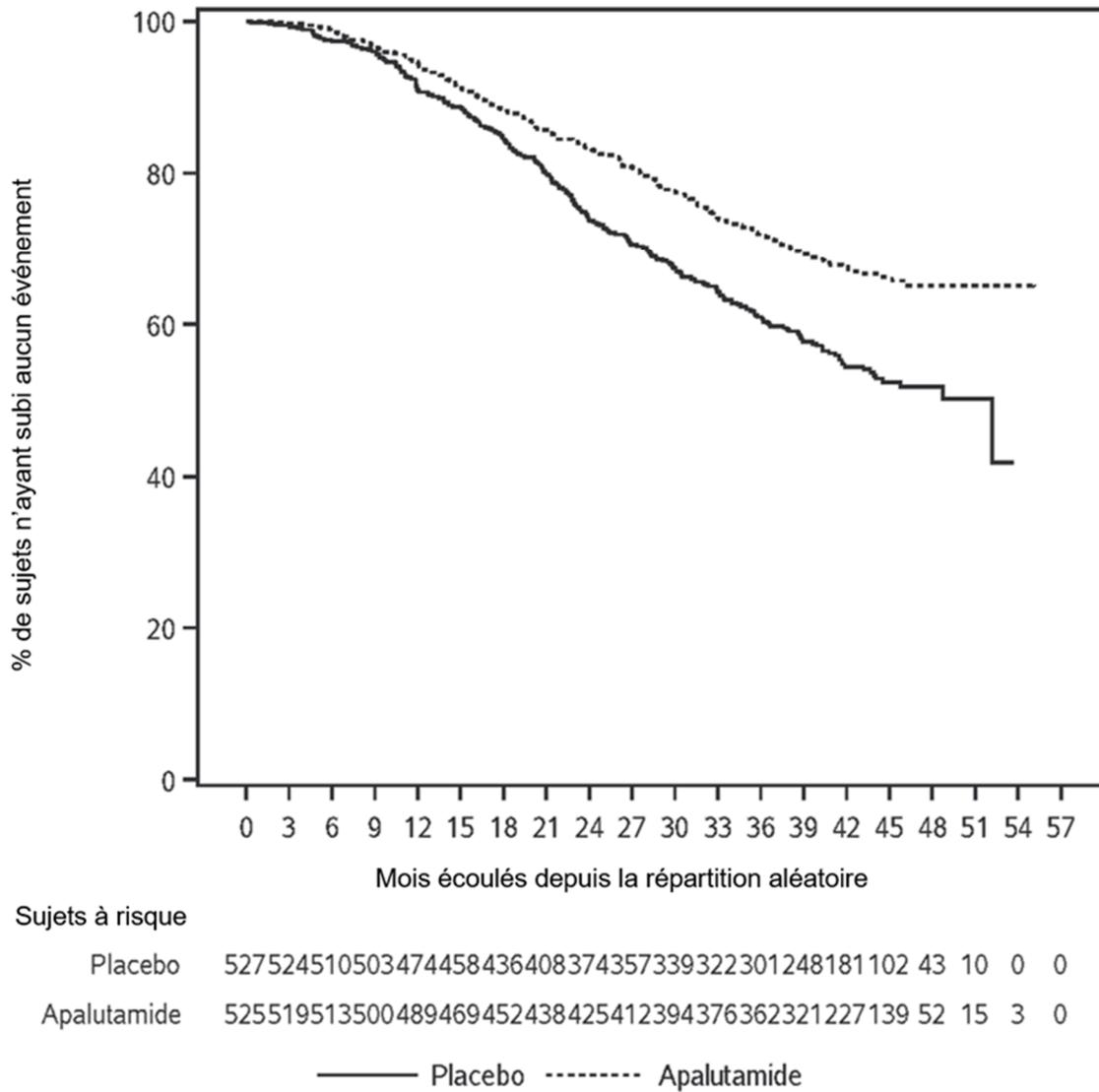
c D'après l'analyse intermédiaire prédéfinie avec un suivi médian de 22 mois

d Durée médiane de suivi de 44 mois

e Le temps écoulé jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique était le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la dose d'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique pour le cancer de la prostate

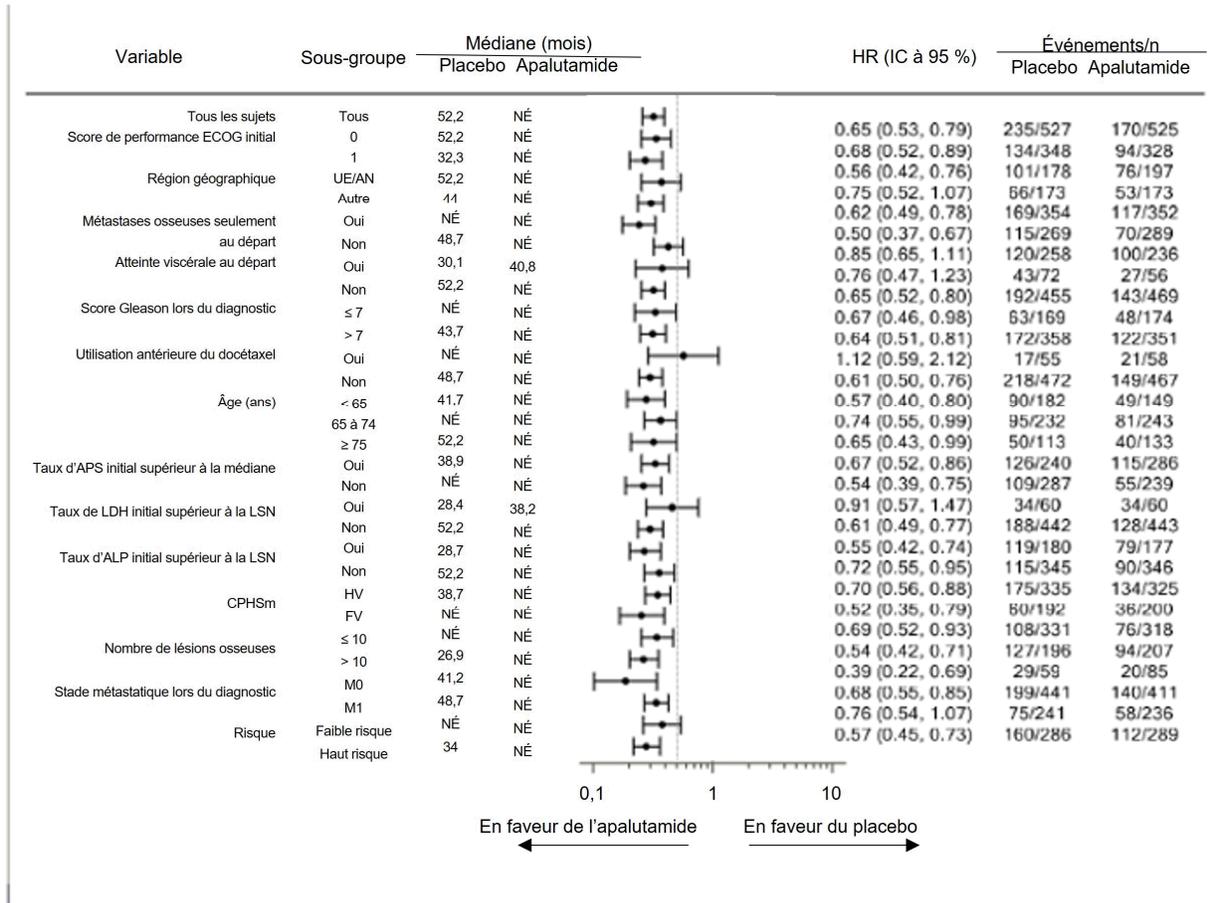
NÉ = non évaluable

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (SG) finale; population en intention de traiter atteinte d'un CPSCm (étude TITAN)



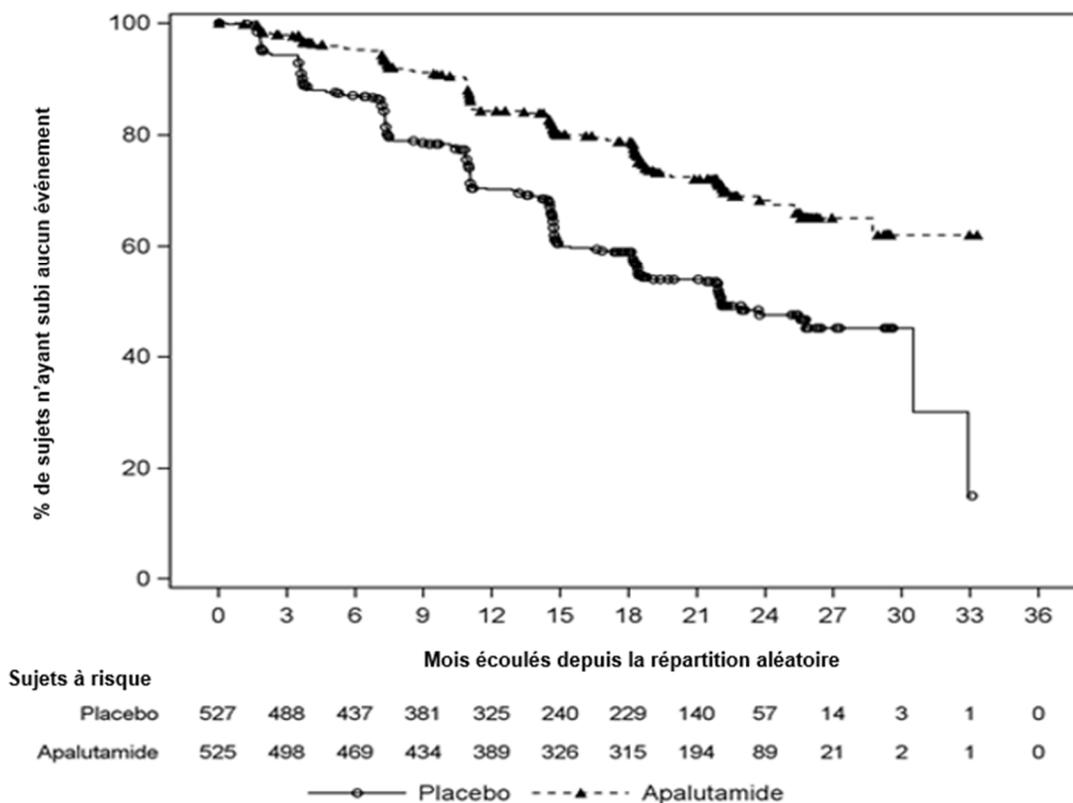
L'amélioration constante du bénéfice en termes de SG a été observée au sein de la plupart des sous-groupes de patients (voir le graphique en forêt de la [Figure 3](#)) comprenant les sous-groupes maladie à haut et à faible volume, traitement antérieur pour la maladie localisée, région géographique, score de Gleason au moment du diagnostic et maladie à haut ou à faible risque.

Figure 3 : Graphique en forêt de la survie globale selon les caractéristiques pathologiques cliniques au départ; population en intention de traiter



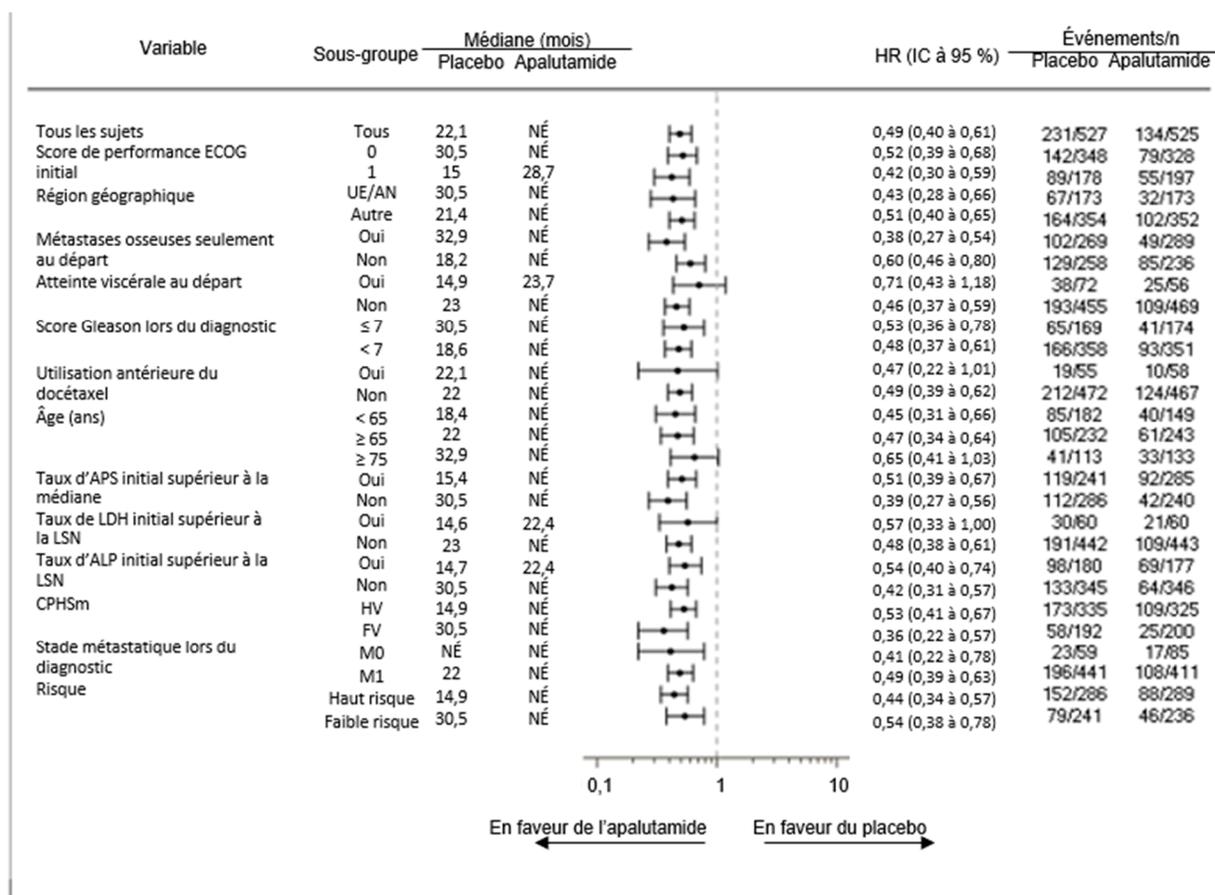
CPHSm = cancer de la prostate hormonosensible métastatique
 HV = haut volume; FV = faible volume

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression radiographique (SSPr); population en intention de traiter atteinte d'un CPSCm (étude TITAN)



L'amélioration constante du bénéfice en termes de SSPr a été observée au sein de tous les sous-groupes analysés, à savoir maladie à haut ou à faible volume, région géographique, maladie à haut ou faible risque, utilisation ou non d'un traitement à base de docétaxel, traitement antérieur pour la maladie localisée et score de Gleason au moment du diagnostic (voir le graphique en forêt de la [Figure 5](#)).

Figure 5 : Graphique en forêt de la survie sans progression radiographique (SSPr) selon les caractéristiques pathologiques cliniques au départ; population en intention de traiter



CPHSm = cancer de la prostate hormonosensible métastatique
 HV = haut volume; FV = faible volume

Paramètres secondaires : le temps écoulé jusqu'à l'accroissement de la douleur n'a pas atteint une valeur prédéfinie statistiquement significative. En raison du schéma d'analyse hiérarchique des paramètres secondaires, le temps écoulé jusqu'à l'utilisation chronique des opioïdes et le temps écoulé jusqu'à la survenue d'événements osseux n'ont pas pu être formellement analysés.

Autres paramètres : le temps écoulé jusqu'à l'augmentation du taux d'APS et la deuxième survie sans progression pendant le premier traitement subséquent (SSP-2) corroboraient les coparamètres principaux mais n'étaient pas contrôlés pour l'erreur de type 1. De plus, les paramètres basés sur le taux d'APS ne sont pas des paramètres de substitution validés du bénéfice clinique et la SSP-2 n'a pas été évaluée de manière centralisée.

Indication 2 : Traitement des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm)

Étude SPARTAN – Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm)

Dans le cadre d'une étude clinique (SPARTAN) multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo, 1 207 patients atteints de CPRCnm ont été répartis de façon aléatoire dans un rapport 2:1 pour recevoir soit 240 mg d'ERLEADA® une fois par jour par voie orale en association avec un TAA (analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine [GnRH] ou orchidectomie bilatérale), soit un placebo en association avec un TAA.

Les patients qui ont été répartis de façon aléatoire dans l'un ou l'autre des groupes devaient poursuivre le traitement jusqu'à l'évolution de la maladie, évaluée par une revue d'imagerie centralisée indépendante en insu, l'instauration d'un nouveau traitement, une toxicité inacceptable ou un retrait. Les résultats des taux d'APS ont été présentés à l'aveugle et n'ont pas été utilisés pour justifier l'abandon du traitement.

Le caractère non métastatique du cancer des patients admis à l'étude a été confirmé par des examens d'imagerie classiques (tomodensitométrie [TDM], imagerie par résonance magnétique [IRM] et scintigraphie osseuse au technétium-99m) dont les résultats ont été soumis à une revue centralisée indépendante en insu. Tous les patients inscrits avaient un temps de doublement de l'APS \leq 10 mois, et étaient donc considérés comme étant à risque élevé de former des métastases.

Les caractéristiques démographiques et de la maladie au départ des patients étaient équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian était de 74 ans (tranche de 48 à 97); 26 % des patients étaient âgés de 80 ans ou plus. Parmi eux, 66 % étaient blancs, 5,6 % noirs, 12 % asiatiques et 0,2 % d'une autre origine ethnique. Soixante-dix-sept pour cent (77 %) des patients dans les deux groupes de traitement avaient déjà subi une intervention chirurgicale ou une radiothérapie de la prostate. Soixante-treize pour cent (73 %) des patients avaient déjà été traités par un antiandrogène de première génération, 69 %, par le bicalutamide et 10 %, par le flutamide. Les patients ayant eu un traitement antérieur par l'abiratérone, le kétoconazole ou l'enzalutamide ont été exclus. Les corticostéroïdes systémiques n'étaient pas autorisés au début de l'étude.

Un résumé des principales caractéristiques de la maladie au départ est présenté au [Tableau 10](#) ci-dessous.

Tableau 10 : Principales caractéristiques de la maladie au départ; population en intention de traiter (SPARTAN)

	ERLEADA®	Placebo
Population en ITT	806	401
Délai entre le diagnostic initial et la randomisation (années)		
n	806	400
Médiane (intervalle)	7,95 (0,3 à 30,4)	7,85 (0,8 à 26,3)
Score de Gleason au diagnostic initial		
n	784	387
< 7	19,4 %	18,6 %
7	37,1 %	37,7 %
3+4	20,0 %	16,8 %
4+3	15,9 %	19,9 %
> 7	43,5 %	43,7 %
Temps de doublement de l'APS (mois) (Système interactif de réponse vocal – SIRV)		
n	806	401
≤ 6 mois	72,1 %	71,6 %
> 6 mois	27,9 %	28,4 %
Médiane (intervalle)	4,40 (0,8 à 10,0)	4,50 (0,7 à 10,0)
APS (ng/mL) au début de l'étude (N)		
n	806	401
Moyenne (É.-T.)	14,90 (22,5)	15,93 (23,8)
Médiane	7,78	7,96
Intervalle	0,1 à 294,8	1,1 à 291,8
Maladie locorégionale au début de l'étude (N)		
n	806	401
N0	76,6 %	77,3 %
N1	23,4 %	22,7 %
Score de performance ECOG		
n	806	400
0	77,3 %	77,8 %
1	22,7 %	22,3 %
Utilisation d'un agent anti-ostéoclastique		
Oui	9,6 %	9,7 %
Non	90,4 %	90,3 %

Résultat de l'étude

Le principal paramètre d'évaluation était la survie sans métastase (SSM), définie comme le temps écoulé entre la répartition aléatoire et le premier signe de métastase à distance aux os ou aux tissus mous, confirmée par une revue centralisée indépendante en insu ou la mort toutes causes confondues, selon la première des deux éventualités. La durée médiane de traitement pour l'analyse primaire était de 17 mois dans le groupe ERLEADA® et de 11 mois dans le groupe placebo (TAA seulement). La durée médiane de traitement pour l'analyse finale était de 33 mois dans le groupe ERLEADA® et de 12 mois dans le groupe placebo (TAA seulement).

Au moment de l'analyse primaire, le traitement par ERLEADA® associé à un TAA a considérablement amélioré la SSM comparativement au TAA seul. ERLEADA® a réduit de 70 % le risque de métastase à distance ou de mort. La SSM médiane a été de 41 mois dans le groupe ERLEADA® et de 16 mois dans le groupe placebo ([Tableau 11](#), [Figure 6](#)).

Le principal paramètre d'évaluation (SSM) était étayé par des améliorations significatives chez les patients sous ERLEADA® par rapport aux patients sous un TAA seulement pour ce qui est des paramètres secondaires clés du temps écoulé jusqu'à l'apparition de métastases (TAM), de la survie sans progression (SSP), du temps écoulé jusqu'à la progression symptomatique (TPS), de la survie globale (SG) et du temps écoulé jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique (TICC) ([Tableau 11](#)).

L'analyse finale de la SG et du TICC a été effectuée 32 mois après l'analyse primaire de la SSM, du TAM, de la SSP et du TPS. Au moment de l'analyse primaire, les patients sous TAA seulement ont eu la possibilité de passer au traitement par ERLEADA® lorsque l'insu a été levé. À la levée de l'insu, 19 % des patients qui recevaient le placebo à la suite de la randomisation sont passés au groupe ERLEADA®.

La durée médiane du traitement chez les patients qui sont passés au traitement par ERLEADA® était de 26 mois.

Tableau 11 : Sommaire des résultats d'efficacité dans la population en intention de traiter (étude SPARTAN)

Paramètre d'évaluation	Nombre d'événements (%)		Médiane (mois [IC à 95 %])		HR (IC à 95 %) Valeur p (test de Mantel-Haenszel) ^a
	ERLEADA® + TAA (n = 806)	Placebo + TAA (n = 401)	ERLEADA® + TAA	Placebo + TAA	
Paramètre principal					
Survie sans métastase (SSM) ^b	209 (25,9 %)	210 (52,4 %)	40,51 (29,70 à 40,51)	15,70 (14,55 à 18,40)	0,30 (0,24 à 0,36) < 0,0001
Paramètres secondaires clés relatifs à l'efficacité					
Temps écoulé jusqu'à l'apparition de métastases (TAM) ^{b,c}	188 (23,3 %)	204 (50,9 %)	40,51 (31,15 à 40,51)	15,70 (14,55 à 18,40)	0,28 (0,23 à 0,34) < 0,0001
Survie sans progression (SSP) ^{b,d}	220 (27,3 %)	219 (54,6 %)	40,51 (29,40 à 40,51)	14,65 (11,27 à 17,97)	0,30 (0,25 à 0,36) < 0,0001
Temps écoulé jusqu'à la progression symptomatique (TPS) ^e	64 (7,9 %)	63 (15,7 %)	NÉ (NÉ, NÉ)	NÉ (36,83 à NÉ)	0,45 (0,32 à 0,63) < 0,0001
Survie globale (SG)	274 (34 %)	154 (38 %)	73,86 (61,2 à NÉ)	59,89 (52,80 à NÉ)	0,78 (0,64 à 0,96) 0,0161
Temps écoulé jusqu'à la chimiothérapie cytotoxique (TCC) ^f	155 (19 %)	103 (26 %)	NÉ (NÉ, NÉ)	NÉ (NÉ, NÉ)	0,44 (0,29 à 0,66) < 0,0001

^a Les résultats de toutes les analyses ont été stratifiés en fonction du temps de doublement de l'APS, de l'utilisation d'un agent anti-ostéoclastique et de l'état d'évolution de la maladie locorégionale.

^b Déterminé à l'aide des règles de censure hors É.-U.

^c Le temps écoulé jusqu'à l'apparition de métastases était défini comme le délai entre la randomisation et les premiers signes de métastases détectables par radiographie et confirmés par une revue centralisée indépendante en insu.

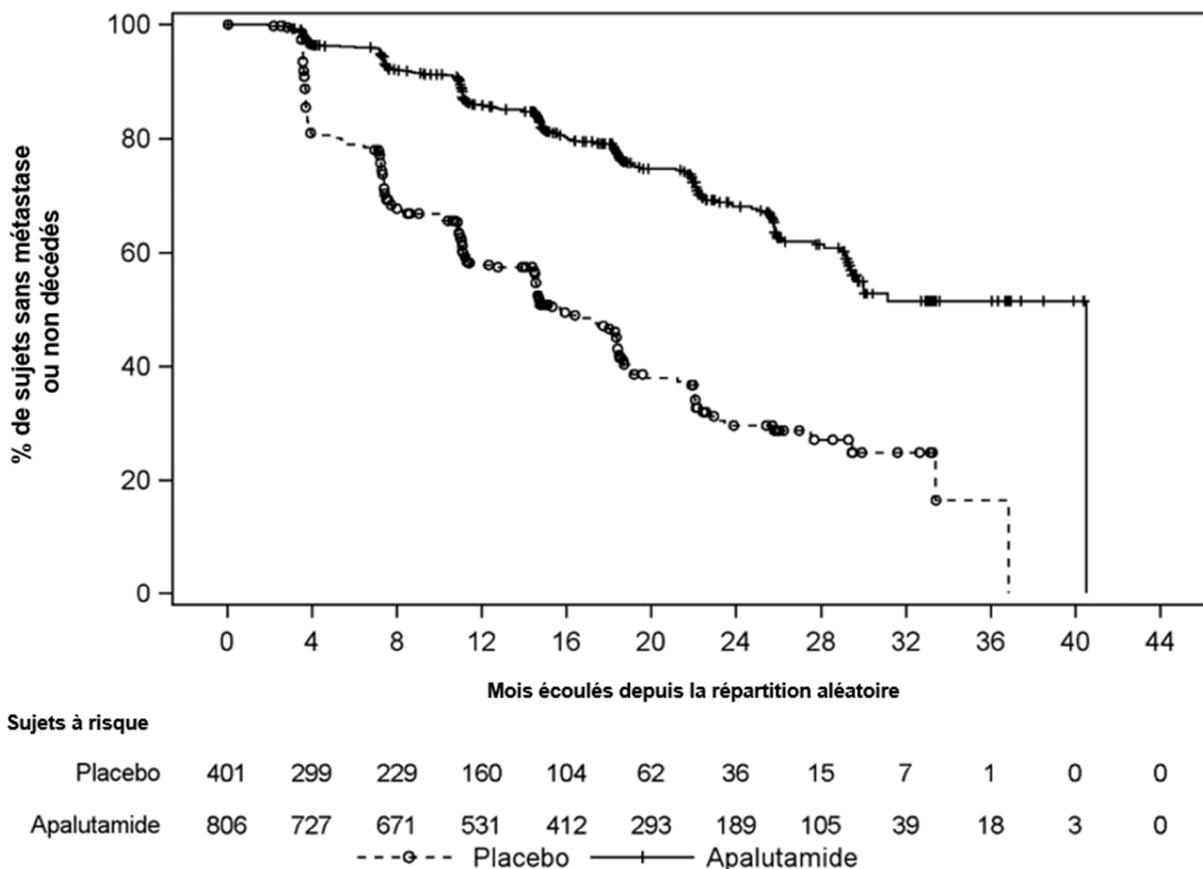
^d La survie sans progression était définie comme le délai entre la randomisation et les premiers signes radiographiques de maladie évolutive confirmés par une revue centralisée indépendante en insu ou de décès toutes causes (selon la première éventualité).

^e Le temps écoulé jusqu'à la progression symptomatique était défini comme le délai entre la randomisation et l'apparition d'un événement squelettique, la progression de la douleur, ou une intervention chirurgicale ou l'instauration d'une radiothérapie.

^f Le temps écoulé jusqu'à la chimiothérapie cytotoxique était défini comme le délai entre la randomisation et le début d'une nouvelle chimiothérapie cytotoxique.

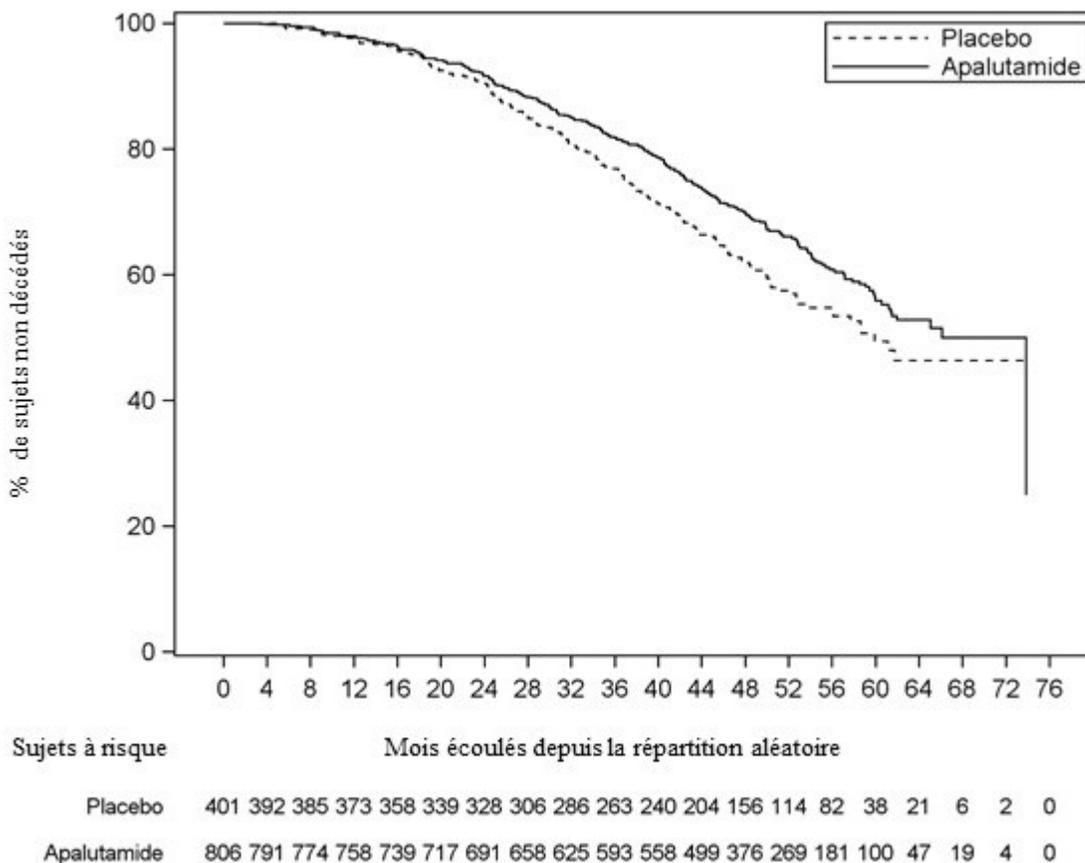
NÉ = non évaluable

Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSM selon une revue centralisée indépendante en insu; population en intention de traiter (étude SPARTAN) (Règles de censure hors É.-U.)



L'effet thérapeutique d'ERLEADA® sur la SSM a été favorable dans tous les sous-groupes et concordait avec les résultats observés dans la population totale. Une analyse non stratifiée de la SSM par une revue centralisée indépendante en insu pour tous les patients et sous-groupes est présentée à la [Figure 7](#).

Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale, population en intention de traiter (étude SPARTAN)



L'effet du traitement par ERLEADA® sur la SG était favorable (Figure 8) et uniforme dans tous les sous-groupes de la population totale.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Des études de toxicité portant sur des doses répétées ont été menées chez des rats (sur une période maximale de 26 semaines) et des chiens (sur une période maximale de 39 semaines). La majorité des effets toxiques, survenus à des doses de 25 mg/kg/jour et plus chez les rats ($\geq 0,5$ fois l'exposition humaine selon l'ASC) ou de 2,5 mg/kg/jour et plus chez les chiens ($\geq 0,5$ fois l'exposition humaine selon l'ASC), étaient liés à l'interférence de l'apalutamide dans la signalisation androgénique et touchaient le système

reproducteur des mâles et des femelles ainsi que les glandes mammaires, l'hypophyse, les glandes surrénales et/ou le thymus.

Des convulsions ou des crises convulsives ont été observées chez des chiens mâles à des doses de 25 mg/kg/jour et plus (≥ 5 et 3 fois l'exposition humaine à l'apalutamide et au N-desméthyl-apalutamide, respectivement, selon la C_{max}) et ont été considérées comme médiées par l'inhibition hors cible du courant du récepteur GABA_A tant par l'apalutamide que par le métabolite N-desméthyl-apalutamide. *In vitro*, l'apalutamide et le N-desméthyl-apalutamide ont inhibé la liaison du ligand au canal chlorure du récepteur GABA_A, avec des valeurs de la CI_{50} de 3,0 et de 3,2 μ M, respectivement. Lors d'un dosage fonctionnel du récepteur GABA_A sur des tissus en culture, la CI_{50} de l'apalutamide a été établie à 0,88 μ M. La distribution de l'apalutamide et du N-desméthyl-apalutamide dans le cerveau a été démontrée chez la souris, le rat et le chien.

À des doses équivalant à $\geq 0,5$ fois la dose administrée chez l'humain d'après la comparaison des ASC, une hypertrophie hépatocellulaire et thyroïdienne, liée à l'induction des enzymes hépatiques, a été observée chez des rats et une hyperplasie des canaux biliaires ou des cellules ovoides, avec une augmentation concomitante des taux sériques de phosphatases alcalines, a été observée dans le foie de chiens mâles.

Cancérogénicité : Dans une étude de 6 mois menée chez des souris mâles transgéniques (Tg rasH2), l'apalutamide n'était pas cancérogène aux doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour, correspondant respectivement à 1,2 et 0,5 fois l'ASC observée chez les patients de l'apalutamide et du N-desméthyl apalutamide (à la dose clinique recommandée de 240 mg/jour).

Dans une étude de cancérogénicité de 24 mois avec administration orale menée chez des rats mâles Sprague-Dawley, l'apalutamide a été administré par gavage oral pendant 100 semaines aux doses de 5, 15 et 50 mg/kg/jour, correspondant respectivement à 0,2; 0,7 et 2,5 fois l'ASC observée chez les patients (à la dose recommandée de 240 mg). Les résultats néoplasiques liés à l'apalutamide comprenaient une incidence d'adénomes et de carcinomes testiculaires à cellules de Leydig à des doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour, une incidence d'adénocarcinomes et de fibroadénomes mammaires à des doses de 15 mg/kg/jour ou de 50 mg/kg/jour, et une incidence d'adénomes thyroïdiens à une dose de 50 mg/kg/jour. Étant donné les différences physiologiques propres au rat, ces résultats sont considérés comme étant de pertinence limitée pour les humains.

Génotoxicité : L'apalutamide n'a induit aucune mutation au cours du test bactérien d'induction de mutation inverse (test d'Ames) et n'a présenté aucun effet génotoxique au cours du test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains, du test du micronoyau *in vivo* chez le rat ou du test Comet *in vivo* chez le rat.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Il est probable que le traitement par l'apalutamide compromette la fertilité mâle selon les conclusions d'études à doses répétées et de fertilité, lesquelles concordaient avec l'activité pharmacologique de l'apalutamide. Dans le cadre d'études de toxicité portant sur des doses répétées menées chez des rats mâles (sur une période maximale de 26 semaines) et des chiens mâles (sur une période maximale de

39 semaines), des cas d'atrophie, d'aspermie/hypospermie, de dégénérescence et/ou d'hyperplasie ou hypertrophie de l'appareil reproducteur ont été observés à des doses égales ou supérieures à 25 mg/kg/jour chez les rats ($\geq 0,5$ fois l'exposition humaine selon l'ASC) et égales ou supérieures à 2,5 mg/kg/jour chez les chiens ($\geq 0,5$ fois l'exposition humaine selon l'ASC).

Dans le cadre d'une étude de fertilité, des rats mâles ont reçu de l'apalutamide pendant les 4 semaines précédant l'accouplement. Des réductions de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes, des taux de copulation et de fertilité (à l'accouplement avec des femelles non traitées) ainsi que du poids des glandes sexuelles secondaires et de l'épididyme ont été observées après l'administration de doses égales ou supérieures à 25 mg/kg/jour ($\geq 0,5$ fois l'exposition humaine selon l'ASC). Une baisse du nombre de fœtus vivants, résultant d'une augmentation des pertes d'embryons avant ou après l'implantation chez les femelles gravides, a été observée à des doses de 150 mg/kg/jour (2 fois l'exposition humaine selon l'ASC). Les effets chez les rats mâles ont été réversibles 8 semaines après l'administration de la dernière dose d'apalutamide. Dans une étude de toxicité sur le développement menée chez le rat, l'apalutamide a eu des effets néfastes sur la gestation, y compris sur la survie.

Dans les études menées chez les animaux, une perte embryonnaire précoce a été observée à la dose de 50 et 100 mg/kg/jour. De plus, une perturbation du développement embryofœtal normal a été observée à une dose égale ou supérieure à 25 mg/kg/jour (2,3 fois l'exposition humaine selon l'ASC), ce qui s'est traduit par un raccourcissement de la distance anogénitale moyenne, une hypophyse déformée (arrondie) et certaines variations squelettiques.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrERLEADA® comprimés d'apalutamide

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ERLEADA®** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ERLEADA®** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on ERLEADA®?

ERLEADA® est utilisé pour traiter le cancer de la prostate qui :

- s'est propagé à d'autres parties du corps et qui répond toujours à un traitement médical ou chirurgical visant à réduire le taux de testostérone;
- ne s'est pas propagé à d'autres parties du corps et qui ne répond plus à un traitement médical ou chirurgical visant à réduire le taux de testostérone.

ERLEADA® n'a pas été étudié chez les patients présentant un faible risque de propagation du cancer à d'autres parties du corps. Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.

Comment ERLEADA® agit-il?

ERLEADA® contient de l'apalutamide. L'apalutamide appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs du récepteur des androgènes. Il agit en bloquant l'activité des androgènes (c'est-à-dire d'hormones comme la testostérone) afin de retarder l'apparition des symptômes du cancer de la prostate et la propagation de la maladie.

Quels sont les ingrédients d'ERLEADA®?

Comprimé ERLEADA® à 60 mg

Ingrédient médicamenteux : apalutamide

Ingrédients non médicamenteux : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, succinate d'acétate d'hydroxypropyl méthylcellulose, oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, cellulose microcristalline (silicifiée), polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Comprimé ERLEADA® à 240 mg

Ingrédient médicamenteux : apalutamide

Ingrédients non médicamenteux : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, monocaprylocaprate de glycérol, succinate d'acétate d'hydroxypropyl méthylcellulose, oxyde de fer noir, copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline (silicifiée), alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

ERLEADA® se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

comprimés à 60 mg et à 240 mg

N'utilisez pas ERLEADA® dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à l'apalutamide ou à l'un des ingrédients du médicament, y compris aux ingrédients non médicinaux, ou à l'un des éléments entrant dans la composition du contenant;
- si vous êtes enceinte ou pouvez le devenir. ERLEADA® peut nuire à l'enfant à naître.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ERLEADA®, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez une tension artérielle élevée, un taux élevé de sucre dans le sang ou une dyslipidémie (un taux élevé de lipides [gras] dans le sang);
- si vous avez des antécédents de maladie cardiaque, y compris des antécédents connus de signal électrique anormal appelé « allongement de l'intervalle QT »;
- si vous présentez un risque de chutes ou de fractures;
- si vous avez des antécédents de crises convulsives, de lésion cérébrale, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de tumeurs cérébrales (bénignes ou malignes);
- si vous avez déjà eu une éruption cutanée sévère sur le corps, habituellement avec de la fièvre, des ganglions lymphatiques enflés et une atteinte des cellules sanguines et des organes (appelée éruption cutanée d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques, ou syndrome DRESS) ou si vous avez déjà eu une éruption cutanée sévère ou la peau qui pèle, qui présente des ampoules (cloques) et/ou des plaies dans la bouche (appelée syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique).

Autres mises en garde

Femmes, nourrissons, enfants et adolescents : ERLEADA® ne doit pas être utilisé chez les femmes et les enfants et adolescents.

Hommes :

ERLEADA® peut être nocif pour le bébé à naître ou entraîner une fausse couche chez votre partenaire.

- Si votre partenaire est enceinte, vous devez toujours utiliser un condom lors de vos rapports sexuels durant toute la durée de votre traitement par ERLEADA® et au cours des 3 mois qui suivent la prise de la dernière dose.
- Si votre partenaire sexuelle n'est pas enceinte, mais pourrait le devenir, vous **devez** toujours utiliser un condom et une autre méthode contraceptive très efficace lors de vos rapports sexuels durant toute la durée de votre traitement et au cours des 3 mois qui suivent la fin du traitement. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions sur la contraception.
- Si votre partenaire sexuelle devient enceinte pendant que vous prenez ERLEADA®, **parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.**
- Vous **ne devez pas** faire de dons de sperme pendant votre traitement et pendant les

3 mois qui suivent la prise de la dernière dose d'ERLEADA®.

Surveillance, examens de laboratoire et analyses sanguines

Votre professionnel de la santé vous demandera peut-être de faire des analyses de sang avant de commencer votre traitement par ERLEADA® et/ou au cours de votre traitement. Il pourra surveiller :

- les risques de chutes et de fractures des os;
- les signes de problèmes touchant le cerveau (AVC ou mini-AVC);
- les signes de maladie cardiaque;
- les signes indiquant des taux faibles en hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie);
- l'efficacité d'ERLEADA®. Votre professionnel de santé pourra réduire la dose ou même arrêter le traitement par ERLEADA® momentanément ou de façon permanente en cas d'apparition de certains effets secondaires.

La prise d'ERLEADA® peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé pourra vous demander de faire des analyses de sang afin de détecter tout effet secondaire.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec ERLEADA® :

- le gemfibrozil, qui est utilisé pour traiter les taux élevés de gras dans le sang;
- l'itraconazole et le kétoconazole, qui sont utilisés pour traiter les infections à champignons;
- le midazolam, qui est utilisé pour traiter l'anxiété;
- l'oméprazole, qui est utilisé pour traiter le reflux gastro-œsophagien (trouble causé par la présence d'une trop grande quantité d'acide dans l'estomac);
- la warfarine, qui est utilisée pour prévenir les caillots de sang;
- la fexofénadine, qui est utilisée pour traiter les allergies;
- la rosuvastatine, qui est utilisée pour faire baisser le taux de cholestérol;
- la lévothyroxine, qui est utilisée pour traiter les troubles de la glande thyroïde.

Vous ne devez pas commencer ou arrêter la prise de tout autre médicament avant d'en avoir parlé avec le professionnel de la santé qui a prescrit ERLEADA®.

Comment utiliser ERLEADA®?

- Prenez ERLEADA® exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez votre dose d'ERLEADA® une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour.
- Avalez les comprimés entiers.
- Prenez ERLEADA® avec ou sans aliments.

Si vous avez de la difficulté à avaler les comprimés à 60 mg entiers, utilisez la méthode ci-dessous :

Pour les comprimés à 60 mg, mélangez avec de la compote de pommes.

1. Mettez votre dose complète de comprimés ERLEADA® à 60 mg dans un contenant (comprimés entiers). Ajoutez 120 mL (1/2 tasse) de compote de pommes et mélangez. **N'écrasez pas les comprimés.**
2. Attendez 15 minutes et remuez le mélange de nouveau.
3. Remuez de nouveau après 15 minutes de plus jusqu'à ce que les comprimés soient bien mélangés, sans qu'il reste de morceaux.
4. À l'aide d'une cuillère, avalez immédiatement le mélange.
5. Ajoutez 60 mL (1/4 tasse) d'eau au contenant vide et buvez cette eau.
6. Répétez l'opération avec 60 mL (1/4 tasse) d'eau une fois de plus pour vous assurer que la dose complète d'ERLEADA® est prise.

Avalez tout le mélange (la compote de pommes avec le médicament) dans l'heure qui suit sa préparation.

- **Ne conservez pas** le mélange de compote de pommes et de comprimés ERLEADA®.

Si vous avez de la difficulté à avaler les comprimés à 240 mg entiers, utilisez la méthode ci-dessous :

Pour le comprimé à 240 mg, dispersez-le dans de l'eau et mélangez-le avec une des boissons non gazeuses ou un des aliments mous suivants : jus d'orange, thé vert, compote de pommes ou yogourt à boire. Cela peut être fait comme suit :

1. Mettez le comprimé ERLEADA® à 240 mg entier dans une tasse. **Ne l'écrasez pas et ne le coupez pas.**
2. Ajoutez environ 2 cuillères à thé (10 mL) d'eau non gazeuse afin que le comprimé soit entièrement recouvert d'eau.
3. Attendez 2 minutes jusqu'à ce que le comprimé se fragmente et se disperse, puis mélangez. Ajoutez 6 cuillères à thé ou 2 cuillères à soupe (30 mL) de l'une des boissons non gazeuses ou de l'un des aliments mous suivants : jus d'orange, thé vert, compote de pommes ou yogourt à boire, puis mélangez.
4. Avalez immédiatement le mélange.
5. Ajoutez de l'eau en quantité suffisante dans la tasse vide et buvez immédiatement afin d'être certain de prendre toute la dose.

Ne conservez pas le mélange médicament-aliments pour plus tard.

Pour le comprimé à 240 mg administré par une sonde d'alimentation

Le comprimé ERLEADA® à 240 mg peut aussi être administré en utilisant certaines sondes d'alimentation. Demandez à votre professionnel de la santé qu'il vous explique de manière précise comment prendre le comprimé par une sonde d'alimentation.

Dose habituelle

240 mg une fois par jour. Il s'agit de 4 comprimés à 60 mg chacun **ou** 1 comprimé à 240 mg.

- Votre professionnel de la santé peut modifier votre dose d'ERLEADA® au besoin.
- N'arrêtez pas de prendre ERLEADA® sans en avoir d'abord parlé à votre médecin.

Pendant votre traitement par ERLEADA®, vous devrez entreprendre ou poursuivre un traitement par un analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH), à moins que vous ayez subi une castration chirurgicale, c'est-à-dire une intervention chirurgicale pour enlever vos testicules dans le but de réduire la quantité de testostérone dans votre corps.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'ERLEADA®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous n'avez pas pu prendre une dose d'ERLEADA®, prenez votre dose normale le plus tôt possible au cours de la même journée. Reprenez votre horaire normal le jour suivant. Ne prenez pas de comprimés supplémentaires pour compenser la dose manquée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ERLEADA®?

Lorsque vous prenez ERLEADA®, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si vous présentez les effets cités ci-dessous ou tout autre effet secondaire, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires d'ERLEADA® incluent :

- sensation de fatigue
- hypertension artérielle
- éruption cutanée
- démangeaisons
- diarrhée
- nausée
- diminution de l'appétit
- changements du goût
- taux faible en hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie) (les symptômes peuvent inclure : prise de poids inexplicable, sécheresse de la peau, perte des cheveux, enrouement, constipation, fatigue, douleur articulaire, faiblesse des muscles, gonflement du visage, sensation de froid, règles plus abondantes que la normale ou irrégulières)
- perte de poids
- douleur articulaire
- spasme musculaire
- besoin irrésistible de bouger une partie du corps, généralement une jambe (syndrome des jambes sans repos)
- chutes
- bouffées de chaleur
- mains, chevilles ou pieds enflés

Si vous avez des effets secondaires qui vous incommodent ou qui ne disparaissent pas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Fracture (os cassé)		✓	
FRÉQUENT			
Problèmes cardiaques (y compris crise cardiaque, maladie cardiaque, insuffisance cardiaque) : pression ou douleur dans la poitrine ou les bras qui peut se répandre au cou, à la mâchoire ou au dos, douleur ou inconfort dans la poitrine, essoufflement au repos ou lors d'activités physiques, changement de la fréquence cardiaque, étourdissements ou sensation de tête légère, nausées			✓
AVC ou mini-AVC (saignement ou caillot sanguin dans le cerveau) : faiblesse ou engourdissement soudain des bras, des jambes ou du visage, surtout si d'un seul côté du corps; confusion soudaine, difficulté soudaine à parler ou à comprendre autrui, difficulté soudaine à marcher ou perte soudaine d'équilibre ou de la coordination, sensation soudaine d'étourdissement ou mal de tête sévère soudain de cause inconnue			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Crises convulsives (convulsion) : contractions musculaires involontaires, changements émotionnels, confusion, perte de connaissance avec tremblements incontrôlables			✓
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET) (réactions cutanées sévères) et éruption cutanée d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (syndrome DRESS) (éruption cutanée sévère accompagnée de fièvre et de ganglions enflés) : rougeur, formation d'ampoules (cloques) et/ou desquamation (peau qui pèle) sur des régions cutanées étendues et/ou sur la partie interne des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou sur les parties génitales, accompagnées de fièvre, frissons, mal de tête, toux, courbatures ou ganglions enflés, ou éruption cutanée sur l'ensemble du corps accompagnée de fièvre, de ganglions enflés et d'une			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
atteinte des cellules sanguines et d'autres parties du corps.			
TRÈS RARE			
Maladie pulmonaire interstitielle (troubles qui entraînent une inflammation du tissu pulmonaire ou la formation de tissu cicatriciel dans les poumons) : symptômes respiratoires comme essoufflement au repos ou aggravé par l'effort, toux sèche			✓
Allongement de l'intervalle QT (un signal électrique cardiaque anormal) : battements du cœur irréguliers, étourdissements, évanouissement, perte de connaissance		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

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

ou

- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Conservation

- Conservez ERLEADA[®] entre 15 et 30 °C, dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière et de l'humidité.
- Si vos comprimés ERLEADA[®] sont vendus dans un flacon, ce dernier contient un sachet déshydratant de gel de silice pour garder votre médicament au sec. Ne retirez pas ce sachet déshydratant du flacon.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- N'utilisez pas ERLEADA[®] après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

Comment se débarrasser adéquatement du médicament

Il ne faut jamais jeter de médicaments dans les toilettes ou avec les ordures ménagères. Jetez les médicaments non utilisés en respectant les règlements de votre localité. En cas de doute, demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments qui ne sont plus utiles. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Pour en savoir plus sur ERLEADA[®] :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html).
- Pour toute question ou préoccupation, ou pour obtenir la monographie complète du produit, consultez le site : www.janssen.com/canada ou contactez le fabricant, Janssen Inc., au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Le présent feuillet a été rédigé par Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Marques de commerce utilisées sous licence.

Dernière révision : 8 janvier 2024