

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xtandi 40 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 40 mg d'enzalutamide.

Excipient à effet notoire

Chaque capsule molle contient 57,8 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Capsules molles, de forme oblongue (environ 20 mm x 9 mm), de couleur blanche à blanc cassé, avec la mention « ENZ » imprimée à l'encre noire sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xtandi est indiqué dans :

- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (CPRC métastatique) chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1)
- le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

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

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

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

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8

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

Patients âgés

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Xtandi est à utiliser par voie orale. Les capsules molles ne doivent pas être mâchées, dissoutes ni ouvertes mais doivent être avalées entières avec de l'eau, et peuvent être prises avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de convulsions

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

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

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

Utilisation concomitante d'autres médicaments

L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant et peut entraîner une diminution de l'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir les exemples en rubrique 4.5). Une réévaluation des

traitements concomitants doit être conduite à l'initiation du traitement par l'enzalutamide. L'utilisation concomitante de l'enzalutamide et de médicaments qui sont des substrats cibles de nombreuses enzymes du métabolisme ou de transporteurs (voir rubrique 4.5) doit généralement être évitée si leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants et si leur posologie ne peut pas être facilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques.

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique sévère

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

Antécédents récents de maladies cardiovasculaires

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

Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT

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

Chimiothérapie concomitante

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation concomitante de Xtandi et d'une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. L'administration concomitante d'enzalutamide n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse (voir rubrique 4.5) ; cependant, une hausse de la fréquence de neutropénie induite par le docétaxel ne peut être exclue.

Excipients

Xtandi contient du sorbitol (E420). Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec enzalutamide, se manifestant par des symptômes incluant, mais pas uniquement, un œdème de la langue, un œdème labial et un œdème pharyngé (voir rubrique 4.8).

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

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

Inhibiteurs du CYP2C8

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

Inhibiteurs du CYP3A4

Le CYP3A4 joue un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide. Après administration par voie orale d'itraconazole (200 mg en une prise quotidienne), un inhibiteur puissant du CYP3A4, chez des sujets sains de sexe masculin, l'ASC de l'enzalutamide a été augmentée de 41 %, tandis que sa C_{max} est restée inchangée. L'ASC de la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif, a été augmentée de 27 % tandis que la C_{max} est également restée inchangée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Xtandi est administré en association avec des inhibiteurs du CYP3A4.

Inducteurs du CYP2C8 et du CYP3A4

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

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

Induction enzymatique

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

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

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

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

- des analgésiques (ex : fentanyl, tramadol)
- des antibiotiques (ex : clarithromycine, doxycycline)
- des agents anti-cancéreux (ex : cabazitaxel)
- des anticoagulants (ex : acénocoumarol, warfarine)
- des antiépileptiques (ex : carbamazépine, clonazépam, phénytoïne, primidone, acide valproïque)
- des antipsychotiques (ex : halopéridol)
- des bêtabloquants (ex : bisoprolol, propranolol)
- des inhibiteurs calciques (ex : diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, vérapamil)
- des glycosides cardiaques (ex : digoxine)
- des corticoïdes (ex : dexaméthasone, prednisolone)
- des traitements antirétroviraux contre le VIH (ex : indinavir, ritonavir)
- des hypnotiques (ex : diazépam, midazolam, zolpidem)
- des statines métabolisées par le CYP3A4 (ex : atorvastatine, simvastatine)
- des agents thyroïdiens (ex : lévothyroxine)

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

Substrats du CYP2C8 et du CYP1A2

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

Substrats de la P-gp

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

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

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

Médicaments allongeant l'intervalle QT

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Xtandi chez la femme enceinte, et ce médicament ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer. Il se peut que ce médicament soit nocif pour l'enfant à naître ou entraîner un avortement spontané s'il est pris pendant la grossesse (voir rubrique 5.3).

Contraception chez les hommes et les femmes

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

L'enzalutamide a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car des événements psychiatriques et neurologiques (notamment des convulsions) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs prédisposants (voir rubrique 4.4) doivent être informés sur le risque de conduire ou d'utiliser des machines. Aucune étude n'a été menée pour déterminer les effets de l'enzalutamide sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

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

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

* Notifications spontanées issues de l'expérience post-commercialisation

** Inclut toutes les fractures à l'exception des fractures pathologiques

Description d'une sélection d'effets indésirables

Convulsions

Dans les études cliniques comparatives, 11 (0,5 %) des 2051 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide ont présenté des convulsions, alors que un patient ($< 0,1$ %) parmi ceux ayant reçu le placebo et un patient (0,3 %) parmi ceux ayant reçu du bicalutamide ont présenté des convulsions. La dose semble être un facteur prédictif important du risque de convulsions, comme l'indiquent des données précliniques et

les données obtenues lors d'une étude de recherche de dose. Dans les deux études cliniques comparatives, les patients présentant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions ont été exclus.

Au cours de l'étude AFFIRM, sept (0,9%) des 800 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide après chimiothérapie ont présenté des convulsions ; aucune convulsion n'a été observée chez les patients ayant reçu le placebo. Plusieurs de ces patients présentaient des facteurs de risque potentiels susceptibles d'avoir augmenté le risque de convulsions de façon indépendante. Au cours de l'étude PREVAIL, un (0,1 %) des 871 patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie et traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide, et un patient (0,1 %) recevant le placebo ont présenté des convulsions. Dans l'étude clinique comparative avec le bicalutamide, 3 patients (0,8 %) sur les 380 patients naïfs de chimiothérapie traités par enzalutamide et 1 patient (0,3 %) sur les 387 ayant reçu du bicalutamide ont présenté des convulsions.

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude clinique de phase III (AFFIRM) menée chez des patients après échec de la chimiothérapie à base de docétaxel, une diminution d'au moins 50 % du taux de PSA par rapport à la valeur initiale a été observée chez 54 % des patients recevant l'enzalutamide *versus* 1,5 % des patients recevant le placebo.

Dans une autre étude clinique de phase III (PREVAIL) menée chez des patients chimio-naïfs, les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (réponse définie par une réduction de ≥ 50 % par rapport à l'état initial) en comparaison des patients ayant reçu le placebo : 78,0 % contre 3,5 % (différence = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Dans une étude clinique de phase II (TERRAIN) menée chez des patients chimio-naïfs, les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (réponse définie par une réduction de ≥ 50 % par rapport à l'état initial) en comparaison des patients ayant reçu du bicalutamide : 82,1 % contre 20,9 % (différence = 61,2 %, $p < 0,0001$).

Dans une étude à un seul bras (9785-CL-0410) menée chez des patients préalablement traités pendant au moins 24 semaines par de l'abiratéron (plus prednisone), 22,4 % présentaient une diminution de ≥ 50 % du taux de PSA par rapport à l'état initial. Concernant les antécédents de chimiothérapie, la proportion de patients avec une diminution de ≥ 50 % du taux de PSA a été respectivement de 22,1 % et 23,2 % pour le groupe de patients sans antécédent de chimiothérapie et pour le groupe de patients avec un antécédent de chimiothérapie.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité de l'enzalutamide a été établie au cours de deux études cliniques de phase III, multicentriques, randomisées, contrôlées *versus* placebo [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique en progression après échec d'un traitement par suppression androgénique [analogue de la LHRH ou après orchidectomie bilatérale]. L'étude PREVAIL a été menée chez des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, tandis que l'étude AFFIRM a été menée chez des patients traités antérieurement par docétaxel. Tous les patients ont continué leur traitement par analogue de la LHRH ou avaient subi antérieurement une orchidectomie bilatérale. Dans le groupe du traitement actif, Xtandi a été administré par voie orale à une dose de 160 mg par jour. Dans les deux études cliniques, les patients du groupe témoin ont reçu un placebo. La prise de prednisone était autorisée, sans être obligatoire (dose maximale quotidienne autorisée : 10 mg de prednisone ou équivalent).

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

Étude MDV3100-03 (PREVAIL) (patients n'ayant pas eu de chimiothérapie antérieure)

Un total de 1717 patients asymptomatiques ou peu symptomatiques n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit enzalutamide, à une dose de 160 mg administrée par voie orale une fois par jour (N = 872), soit un placebo, pris une fois par jour par voie orale (N = 845). Les patients atteints de métastases viscérales, les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque légère à modérée (classe NYHA 1 ou 2), et les patients prenant des médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène pouvaient être inclus. Les patients présentant des antécédents de convulsions ou une affection prédisposant aux convulsions et les patients souffrant de douleurs modérées ou sévères dues au cancer de la prostate étaient exclus. Le traitement à l'étude a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie (progression radiologique, événement osseux, ou progression clinique) et l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique ou d'un médicament expérimental, ou jusqu'à la survenue d'un événement indésirable justifiant l'arrêt du traitement.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial étaient réparties de façon équilibrée dans les deux bras de traitement. L'âge médian était de 71 ans (valeurs extrêmes : 42 à 93 ans), 77 % des patients étant d'origine ethnique caucasienne, 10 % d'origine ethnique asiatique, 2 % d'origine

ethnique noire, et 11 % d'autres groupes ethniques. Le score ECOG était de 0 chez soixante-huit pour cent (68 %) des patients et de 1 chez 32 % des patients. Le score du Questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) était de 0-1 (asymptomatique) chez 67 % des patients et de 2-3 (peu symptomatique) chez 32 % des patients (douleur la plus intense rapportée par le patient au cours des 24 dernières heures, sur une échelle de 0 à 10). Environ 45 % des patients présentaient des lésions des tissus mous mesurables à l'entrée dans l'étude, et 12 % des patients présentaient des métastases viscérales (poumons et/ou foie).

Les co-critères principaux d'efficacité étaient la survie globale et la survie sans progression radiologique (rPFS). En plus de ces co-critères principaux, le bénéfice était également évalué par le délai d'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique, la meilleure réponse globale au niveau des tissus mous, le délai de survenue du premier événement osseux, la réponse du PSA (≥ 50 % de baisse par rapport à l'état initial), le délai de progression du PSA, et le délai de détérioration de la qualité de vie d'après le questionnaire FACT-P.

La survie sans progression radiologique a été évaluée à l'aide d'études d'imagerie séquentielle comme défini par les critères PCWG2 (pour les lésions osseuses) et/ou par les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) modifiés (pour les lésions des tissus mous). L'analyse de la rPFS était basée sur une évaluation centralisée de la progression radiologique.

Lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale telle que prédéfinie au protocole après constat de 540 décès, le traitement par enzalutamide a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale par rapport au placebo avec une réduction de 29,4 % du risque de décès (Hazard Ratio HR=0,706 ; IC 95% =[0,596 ; 0,837] ; $p < 0,0001$). Une mise à jour de l'analyse de la survie a été menée après constat de 784 décès. Les résultats de cette analyse sont en adéquation avec ceux de l'analyse intermédiaire (Tableau 2, Figure 1). En date de la mise à jour de l'analyse, 52 % des patients traités par enzalutamide et 81 % des patients sous placebo avaient reçu des traitements ultérieurs pour le CPRC métastatique susceptibles de prolonger la survie globale.

Tableau 2 : survie globale des patients ayant reçus l'enzalutamide ou le placebo dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

	Enzalutamide (N = 872)	Placebo (N = 845)
Analyse intermédiaire prédéfinie		
Nombre de décès (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Survie médiane, en mois (IC à 95 %)	32,4 (30,1 ; NA)	30,2 (28,0 ; NA)
Valeur de p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC à 95 %) ^b	0,71 (0,60 ; 0,84)	
Analyse actualisée de la survie		
Nombre de décès (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Survie médiane, en mois (IC à 95 %)	35,3 (32,2 ; NA)	31,3 (28,8 ; 34,2)
Valeur de p ^a	0,0002	
Hazard ratio (IC à 95 %) ^b	0,77 (0,67 ; 0,88)	

^a La valeur de p est dérivée d'un test de log-rank non stratifié

^b Le hazard ratio est dérivé d'un modèle à risques proportionnels non stratifié. Un hazard ratio <1 est en faveur de l'enzalutamide
NA, non atteint.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale basées sur une analyse de survie actualisée dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

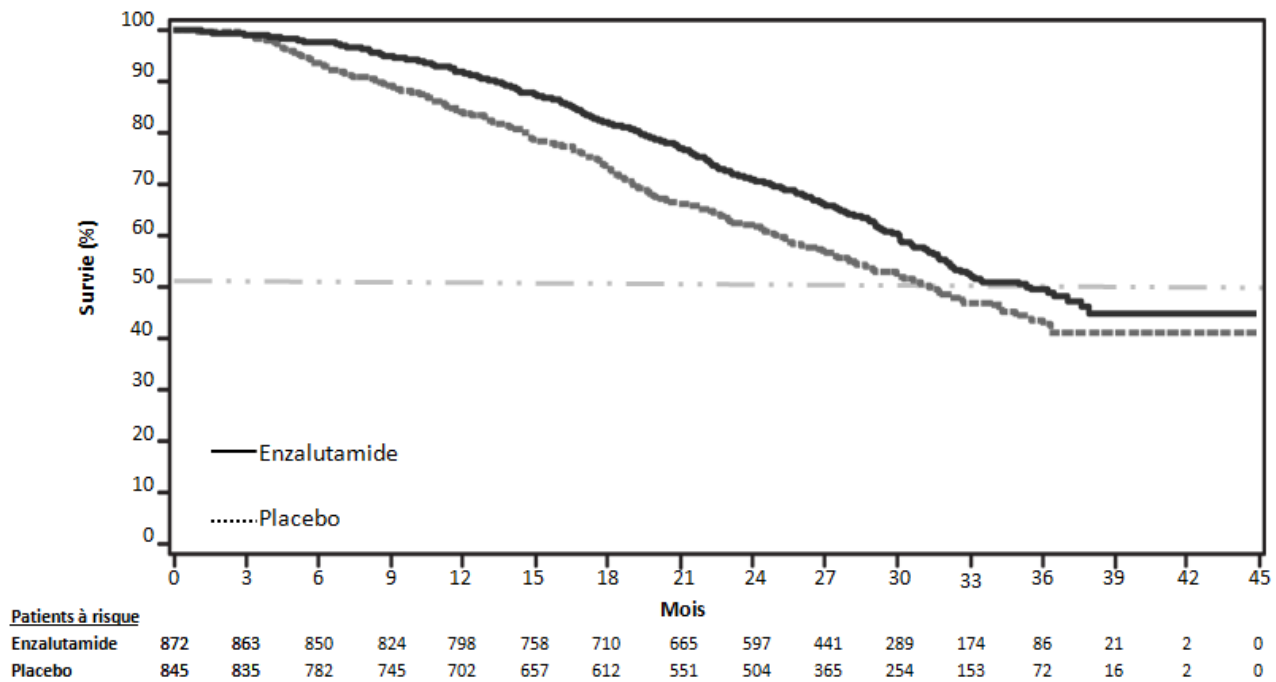
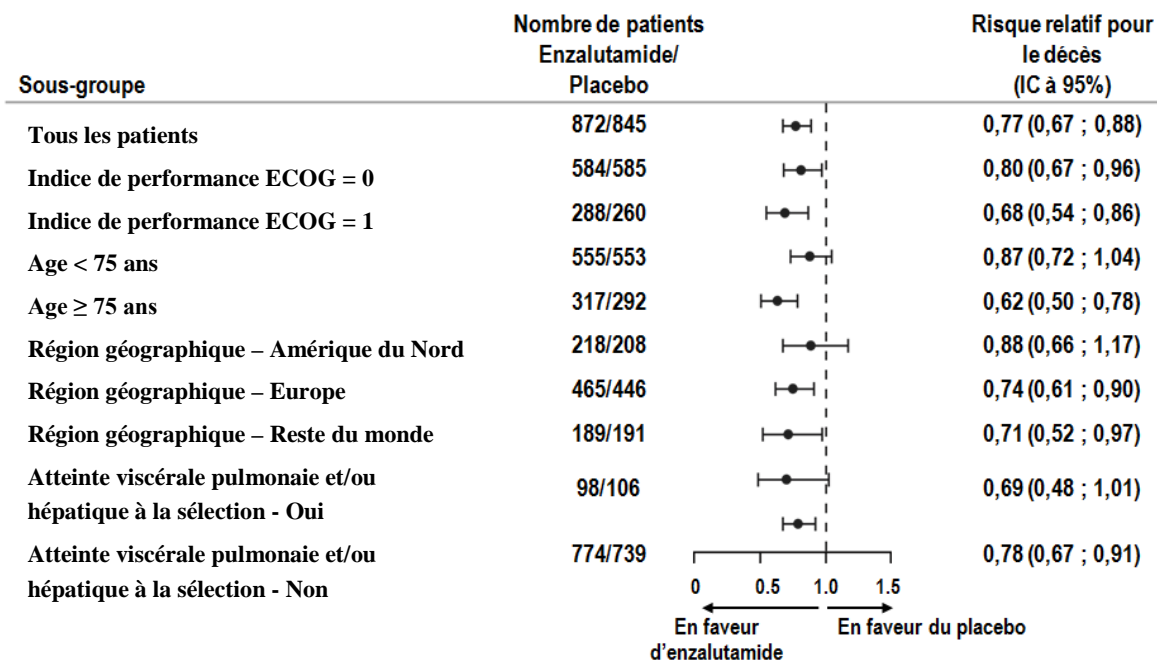


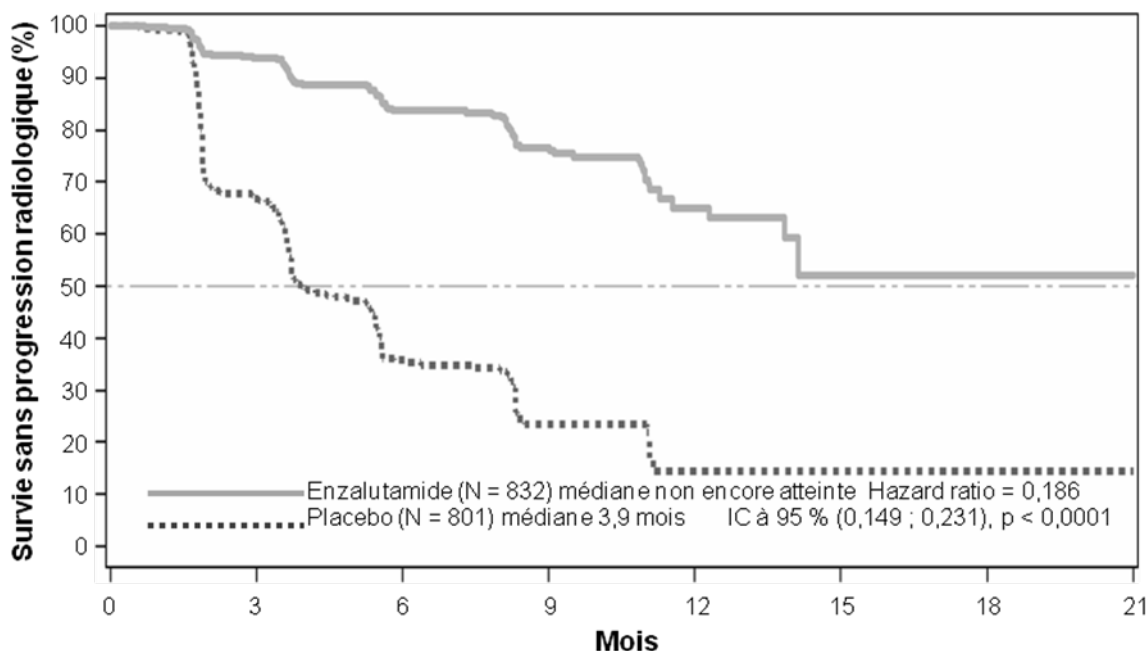
Figure 2 : Mise à jour de l'analyse de survie globale par sous-groupe : hazard ratio et intervalle de confiance à 95 % dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)



Lors de l'analyse rPFS prédéfinie, une amélioration statistiquement significative a été démontrée entre les groupes de traitement avec une réduction de 81,4 % du risque de progression radiologique ou de décès [HR = 0,186 ; (IC 95 % = 0,149 ; 0,231) ; p < 0,0001]. Cent dix-huit (14 %) des patients traités par enzalutamide et 321 (40 %) des patients sous placebo ont présenté un événement. La rPFS médiane n'a pas été atteinte

(IC95 % = 13,8 ; non atteint) dans le groupe traité par enzalumatide et était de 3,9 mois (IC 95 % = 3,7 ; 5,4) dans le groupe sous placebo (figure 3). Un bénéfice homogène en termes de rPFS est observé dans tous les sous-groupes prédéfinis (par ex, âge, score ECOG initial, taux initiaux de PSA et LDH, score sur l'échelle de Gleason au diagnostic et atteinte viscérale à la sélection). Une analyse de suivi de la rPFS prévue au protocole et basée sur l'évaluation de la progression radiologique par les investigateurs démontre une amélioration statistiquement significative entre les groupes de traitement avec une réduction de 69,3 % du risque de progression radiologique ou de décès [HR = 0,307 ; IC 95 % = 0,267 ; 0,353] ; p < 0,0001]. La rPFS médiane était de 19,7 mois dans le groupe sous enzalutamide et de 5,4 mois dans le groupe sous placebo.

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans progression radiologique dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)



Patients à risque

Enzalutamide	832	514	256	128	34	5	1	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0

1633 patients étaient randomisés au moment de l'analyse principale de ce co-critère principal.

Outre les co-critères principaux d'efficacité, des améliorations statistiquement significatives ont également été démontrées pour les critères suivants, déterminés de manière prospective.

La durée médiane jusqu'à l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique était de 28,0 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 10,8 mois pour les patients sous placebo (HR = 0,350 ; IC 95 % = [0,303 ; 0,403] ; p<0,0001).

La proportion de patients traités par enzalutamide avec une maladie radiologiquement mesurable à l'état initial et qui présentaient une réponse objective au niveau des tissus mous était de 58,8 % (IC 95 % = 53,8 ; 63,7) versus 5,0 % (IC 95 % = 3,0 ; 7,7) pour les patients sous placebo. La différence absolue en termes de réponse objective au niveau des tissus mous était de 53,9 % entre les bras enzalutamide et placebo (IC 95 % = 48,5 % ; 59,1 %, p<0,0001). Des réponses complètes étaient rapportées chez 19,7 % des patients traités par enzalutamide versus 1,0 % des patients sous placebo, et des réponses partielles étaient rapportées chez 39,1 % des patients traités par enzalutamide versus 3,9 % des patients sous placebo.

L'enzalutamide a induit une réduction significative de 28 % du risque de survenue du premier événement osseux [HR = 0,718 (IC 95 % = 0,610 ; 0,844) ; p < 0,0001]. Un événement osseux était défini comme une radiothérapie ou une chirurgie osseuse du fait du cancer de la prostate, une fracture osseuse pathologique, une compression médullaire, ou une modification du traitement anticancéreux pour traiter la douleur osseuse.

L'analyse incluait 587 événements osseux, parmi lesquels 389 (66,3 %) radiothérapies osseuses, 79 (13,5 %) compressions médullaires, 70 (11,9 %) fractures osseuses pathologiques, 45 (7,6 %) modifications du traitement anticancéreux pour traiter la douleur osseuse, et 22 (3,7 %) chirurgies osseuses.

Les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (défini comme une réduction de ≥ 50 % par rapport à l'état initial), comparés aux patients ayant reçu le placebo (78,0 % contre 3,5 % ; différence = 74,5 % ; $p < 0,0001$).

Le délai médian jusqu'à la progression du PSA selon les critères PCWG2 était de 11,2 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 2,8 mois pour les patients ayant reçu le placebo [HR = 0,169 ; (IC 95 % = 0,147 ; 0,195) ; $p < 0,0001$].

Le traitement par enzalutamide a réduit le risque de dégradation du score FACT-P de 37,5 % par rapport au placebo ($p < 0,001$). Le délai médian jusqu'à la dégradation du score FACT-P était de 11,3 mois dans le groupe enzalutamide et de 5,6 mois dans le groupe placebo.

Étude 9785-CL-0222 (TERRAIN) (patients naïfs de chimiothérapie)

L'étude TERRAIN incluait 375 patients sans antécédents de traitement par chimiothérapie et par antiandrogène qui ont été randomisés pour recevoir soit de l'enzalutamide à la dose de 160 mg une fois par jour (N = 184) soit du bicalutamide à la dose de 50 mg une fois par jour (N = 191). La PFS médiane était de 15,7 mois chez les patients sous enzalutamide versus 5,8 mois chez les patients sous bicalutamide [HR = 0,44 (95 % CI : 0,34 ; 0,57) ; $p < 0,0001$].

La notion de progression était définie comme une preuve objective de progression radiologique de la maladie par examen centralisé indépendant, la survenue d'un événement osseux, l'initiation d'un nouveau traitement antinéoplasique ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon le premier événement qui survient. Un bénéfice homogène de la PFS a été observé dans tous les sous-groupes de patients pré-établis.

Étude CRPC2 (AFFIRM) (patients ayant eu une chimiothérapie antérieure)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'enzalutamide ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* placebo, menée chez des patients atteints d'un CRPC métastatique ayant reçu du docétaxel et traités par un analogue de la LHRH ou ayant subi une orchidectomie. Au total, 1 199 patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit l'enzalutamide à la dose de 160 mg en une prise orale quotidienne (N = 800), soit le placebo en une prise quotidienne (N = 399). La prise de prednisone était autorisée, sans être obligatoire (dose maximale quotidienne autorisée : 10 mg de prednisone ou équivalent). Le protocole prévoyait que les patients des deux bras continuent le traitement jusqu'à la progression de la maladie (définie comme une progression radiologique confirmée ou la survenue d'un événement osseux) et l'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique systémique, jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à la sortie d'étude.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial présentées ci-dessous étaient réparties de façon équilibrée dans les deux bras de traitement. L'âge médian était de 69 ans (valeurs extrêmes : 41 à 92 ans), 93 % des patients étant d'origine ethnique caucasienne, 4 % d'origine ethnique noire, 1 % d'origine ethnique asiatique et 2 % d'autres groupes ethniques. L'indice de performance ECOG était de 0 ou 1 chez 91,5 % des patients et de 2 chez 8,5 % des patients. Chez 28 % des patients, le score du Questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) était supérieur ou égal à 4 (moyenne de la douleur la plus intense rapportée par le patient au cours des 24 dernières heures, calculée pendant 7 jours avant la randomisation). La plupart des patients (91 %) étaient atteints de métastases osseuses, et 23 % d'entre eux présentaient des métastases viscérales pulmonaires et/ou hépatiques. À l'entrée dans l'étude, 41 % des patients randomisés présentaient une progression du PSA uniquement, alors que 59 % présentaient une progression radiologique. Cinquante et un pour cent (51 %) des patients prenaient des bisphosphonates à l'état initial.

Les critères d'exclusion de l'étude AFFIRM comprenaient les affections prédisposant aux convulsions (voir rubrique 4.8) et les médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène, ainsi que les maladies cardiovasculaires cliniquement significatives telles qu'une hypertension non contrôlée, des antécédents

récents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon les critères de la New York Heart Association (sauf si la fraction d'éjection était supérieure ou égale à 45 %), une arythmie ventriculaire cliniquement significative ou un bloc atrio-ventriculaire (sans pacemaker permanent).

Le protocole prévoyait la réalisation d'une analyse intermédiaire prédéfinie après 520 décès. Cette analyse a montré que la survie globale était supérieure chez les patients recevant l'enzalutamide par rapport aux patients sous placebo, de façon statistiquement significative (Tableau 3 et Figures 4 et 5).

Tableau 3 : Survie globale des patients ayant reçu l'enzalutamide ou le placebo dans l'étude AFFIRM (analyse sur la population en intention de traiter)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Décès (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Survie médiane (mois) (IC à 95 %)	18,4 (17,3 ; NA)	13,6 (11,3 ; 15,8)
p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC à 95 %) ^b	0,631 (0,529 ; 0,752)	

^a La valeur de p est dérivée d'un test de log-rank stratifié selon l'indice de performance ECOG (0-1 vs 2) et le score de douleur moyen (< 4 vs ≥ 4).

^b Le hazard ratio est dérivé d'un modèle à risques proportionnels stratifié. Un hazard ratio < 1 est en faveur de l'enzalutamide.

NA, non atteint.

Figure 4 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier dans l'étude AFFIRM (analyse sur la population en intention de traiter)

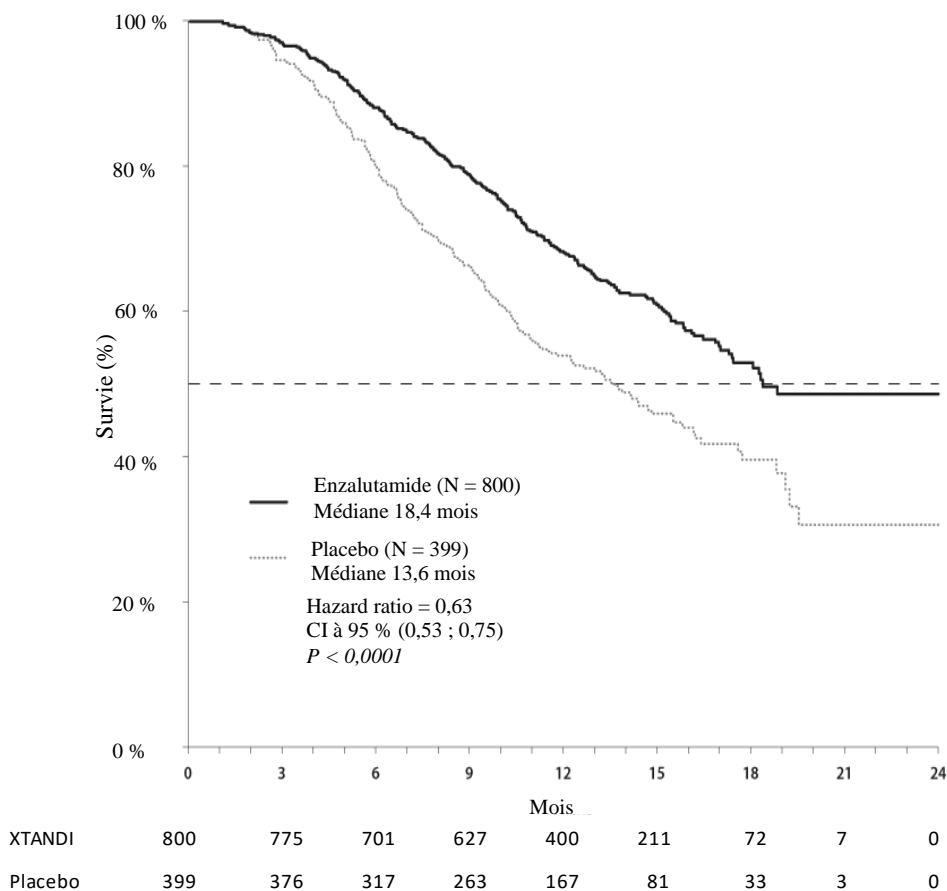
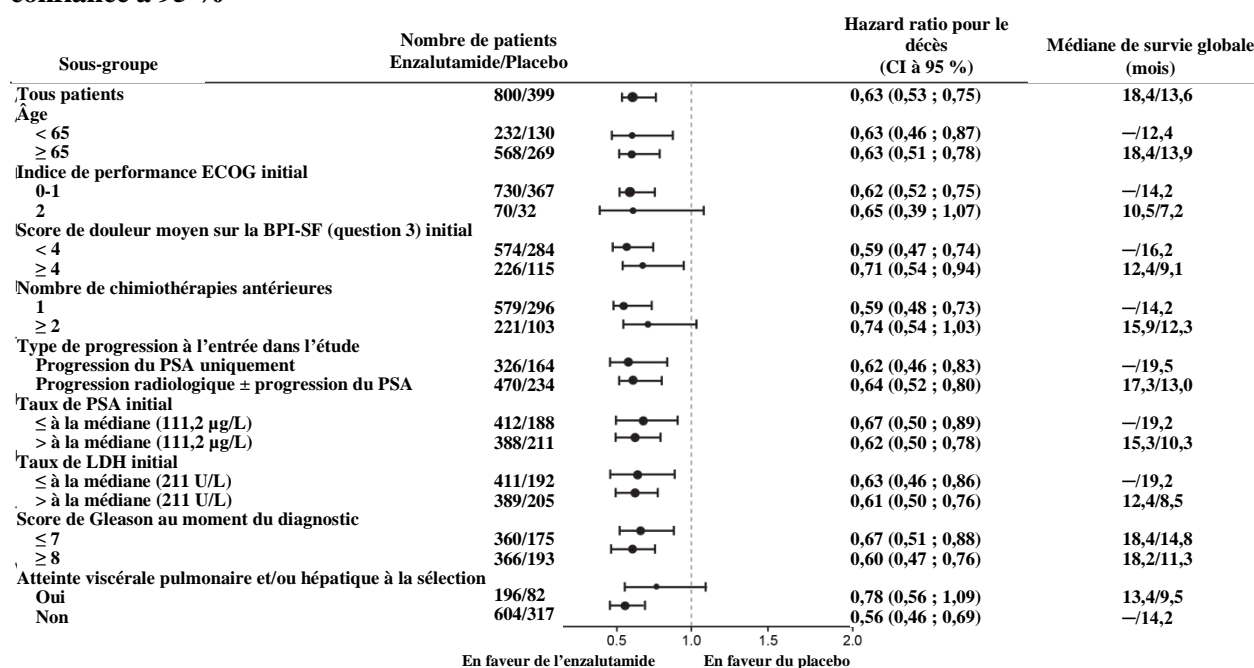


Figure 5 : Survie globale par sous-groupe dans l'étude AFFIRM : hazard ratio et intervalle de confiance à 95 %



ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; BPI-SF : version abrégée du questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) ; PSA : antigène prostatique spécifique.

Outre l'amélioration observée en matière de survie globale, les critères secondaires clés (progression du PSA, survie sans progression radiologique et délai d'apparition du premier événement osseux) étaient en faveur de l'enzalutamide, et étaient statistiquement significatifs après ajustement pour analyses multiples.

Après évaluation de la progression radiologique par l'investigateur au moyen des critères RECIST v.1.1 pour les tissus mous et en fonction de l'apparition d'au moins deux lésions osseuses sur la scintigraphie osseuse, la survie sans progression radiologique était de 8,3 mois pour les patients ayant reçu l'enzalutamide *versus* 2,9 mois pour les patients ayant reçu le placebo (RR = 0,404 ; IC à 95 % : [0,350 ; 0,466] ; p < 0,0001). L'analyse comprenait 216 décès sans progression documentée et 645 événements de progression documentée parmi lesquels 303 (47 %) étaient dus à une progression des lésions des tissus mous, 268 (42 %) à une progression des lésions osseuses et 74 (11 %) aux deux.

La diminution confirmée des taux de PSA de 50 % et de 90 % était de 54,0 % et 24,8 % respectivement pour les patients traités par enzalutamide et de 1,5 % et 0,9 % respectivement pour les patients ayant reçu le placebo (p < 0,0001). Le délai médian jusqu'à la progression du PSA était de 8,3 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 3,0 mois pour les patients ayant reçu le placebo (RR = 0,248 ; IC à 95 % : [0,204 ; 0,303] ; p < 0,0001).

Le délai médian jusqu'au premier événement osseux était de 16,7 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 13,3 mois pour les patients ayant reçu le placebo (RR = 0,688 ; IC à 95 % = [0,566 ; 0,835] ; p < 0,0001). Un événement osseux était défini comme une radiothérapie ou une chirurgie osseuse, une fracture osseuse pathologique, une compression médullaire ou la modification du traitement antinéoplasique pour traiter la douleur osseuse. L'analyse comprenait 448 événements osseux, parmi lesquels 277 (62 %) radiothérapies osseuses, 95 (21 %) compressions médullaires, 47 (10 %) fractures osseuses pathologiques, 36 (8 %) modifications du traitement antinéoplasique pour traiter la douleur osseuse et 7 (2 %) chirurgies osseuses.

Etude 9785-CL-0410 (enzalutamide post-abiratérone chez des patients atteints d'un CPRC métastatique)

Il s'agissait d'une étude à un seul bras chez 214 patients atteints d'un CPRC métastatique en progression traités par l'enzalutamide (160 mg une fois par jour) après au moins 24 semaines de traitement par l'acétate d'abiratérone plus prednisone. La médiane de rPFS (survie sans progression radiologique, critère principal d'évaluation de l'étude) a été de 8,1 mois (IC à 95 % : 6,1 ; 8,3). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte. La réponse du PSA (définie comme une diminution de ≥ 50 % par rapport à l'état initial) a été de 22,4 % (IC à 95 % : 17,0 ; 28,6).

Pour les 145 patients préalablement traités par chimiothérapie, la médiane de rPFS a été de 7,9 mois (IC à 95 % : 5,5 ; 10,8). La réponse du PSA a été de 23,2 % (IC à 95 % : 13,9 ; 34,9).

Pour les 69 patients non préalablement traités par chimiothérapie, la médiane de rPFS a été de 8,1 mois (IC à 95 % : 5,7 ; 8,3). La réponse du PSA a été de 22,1 % (IC à 95 % : 15,6 ; 29,7).

Bien qu'il y ait une réponse limitée au traitement par enzalutamide après abiratérone chez certains patients, la raison de cette observation n'est actuellement pas connue. La méthodologie de l'étude n'a permis d'identifier ni les patients susceptibles de tirer bénéfice d'un traitement séquentiel par enzalutamide et abiratérone, ni l'ordre optimal de leur administration.

Patients âgés

Parmi les 1671 patients des essais de phase III ayant reçu enzalutamide, 1261 (75 %) avaient 65 ans et plus, et 516 (31 %) avaient 75 ans et plus. Aucune différence globale de sécurité et d'efficacité n'a été observée entre ces patients âgés et les patients plus jeunes.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

Absorption

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'enzalutamide est observée 1 à 2 heures après l'administration au patient. Dans l'étude d'équilibre de masse chez l'homme, l'absorption de l'enzalutamide administré par voie orale est estimée à 84,2 % au minimum. L'enzalutamide n'est pas un substrat des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP. À l'état d'équilibre, les C_{max} moyennes de l'enzalutamide et de son métabolite actif sont respectivement de 16,6 $\mu\text{g/mL}$ (coefficient de variation [CV] : 23 %) et de 12,7 $\mu\text{g/mL}$ (CV : 30 %).

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

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

Élimination

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

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

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

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

Linéarité

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

La pharmacocinétique de l'enzalutamide a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique initiale légère (N = 6), modérée (N = 8) ou sévère (N=8) (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh) et chez 22 sujets témoins appariés, présentant une fonction hépatique normale. Après administration orale d'une dose unique de 160 mg d'enzalutamide, l'ASC et la C_{max} de l'enzalutamide ont été augmentées de 5 % et de 24 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, l'ASC a été augmentée de 29 % et la C_{max} diminuée de 11 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et l'ASC a été augmentée de 5 % et la C_{max} diminuée de 41 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin. Concernant la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif, l'ASC et la C_{max} ont été augmentées de 14 % et 19 % respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance légère, l'ASC a été augmentée de 14 % et la C_{max} diminuée de 17 % chez les patients atteints d'une insuffisance modérée et l'ASC a été augmentée de 34 % et la C_{max} diminuée de 27 % chez les patients atteints d'une insuffisance sévère, en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin.

Origine ethnique

La majorité des patients inclus dans les études cliniques (> 84 %) étaient de type caucasien. Sur la base de données pharmacocinétiques issues d'une étude menée chez des patients japonais atteints d'un cancer de la prostate, il n'y avait pas de différence cliniquement significative d'exposition au traitement entre Japonais et Caucasiens. Il n'y a pas suffisamment de données pour évaluer les différences potentielles dans la pharmacocinétique de l'enzalutamide chez les personnes d'autres origines ethniques.

Patients âgés

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

L'enzalutamide n'a pas induit de mutations lors du test de mutagenèse microbienne (Ames) et n'a pas montré d'activité clastogène lors du test cytogénétique *in vitro* sur les cellules de lymphome de souris ni du test de micronoyaux de souris *in vivo*. Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène de l'enzalutamide. L'enzalutamide n'était pas phototoxique lors des études *in vitro*.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la capsule

Macrogol-8 glycérides caprylocapriques
Butylhydroxyanisole (E320)
Butylhydroxytoluène (E321)

Enveloppe de la capsule

Gélatine
Solution de sorbitol sorbitan
Glycérol
Dioxyde de titane (E171)
Eau purifiée

Encre de marquage

Oxyde de fer noir (E172)
Acétophtalate de polyvinyle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
PAYS-BAS

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

EU/1/13/846/001

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

Date de première autorisation : 21 juin 2013

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé

Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'enzalutamide.

Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'enzalutamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé

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

Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé jaune, ovale, comportant la mention « E 80 » gravée.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xtandi est indiqué dans :

- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (CPRC métastatique) chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1),
- le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (quatre comprimés pelliculés de 40 mg ou deux comprimés pelliculés de 80 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale.

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

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

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

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8

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

Patients âgés

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de convulsions

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

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

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

Utilisation concomitante d'autres médicaments

L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant et peut entraîner une diminution de l'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir les exemples en rubrique 4.5). Une réévaluation des traitements concomitants doit être conduite à l'initiation du traitement par l'enzalutamide. L'utilisation concomitante de l'enzalutamide et de médicaments qui sont des substrats cibles de nombreuses enzymes du métabolisme ou de transporteurs (voir rubrique 4.5) doit généralement être évitée si leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants et si leur posologie ne peut pas être facilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques.

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique sévère

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

Antécédents récents de maladies cardiovasculaires

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

Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT

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

Chimiothérapie concomitante

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation concomitante de Xtandi et d'une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. L'administration concomitante d'enzalutamide n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse (voir rubrique 4.5) ; cependant, une hausse de la fréquence de neutropénie induite par le docétaxel ne peut être exclue.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec enzalutamide, se manifestant par des symptômes incluant, mais pas uniquement, un œdème de la langue, un œdème labial et un œdème pharyngé (voir rubrique 4.8).

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

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

Inhibiteurs du CYP2C8

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

Inhibiteurs du CYP3A4

Le CYP3A4 joue un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide. Après administration par voie orale d'itraconazole (200 mg en une prise quotidienne), un inhibiteur puissant du CYP3A4, chez des sujets sains de sexe masculin, l'ASC de l'enzalutamide a été augmentée de 41 %, tandis que sa C_{max} est restée inchangée. L'ASC de la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif, a été augmentée de 27 % tandis que la C_{max} est également restée inchangée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Xtandi est administré en association avec des inhibiteurs du CYP3A4.

Inducteurs du CYP2C8 et du CYP3A4

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

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

Induction enzymatique

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

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

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

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

- des analgésiques (ex : fentanyl, tramadol)
- des antibiotiques (ex : clarithromycine, doxycycline)
- des agents anti-cancéreux (ex : cabazitaxel)
- des anticoagulants (ex : acénocoumarol, warfarine)
- des antiépileptiques (ex : carbamazépine, clonazépam, phénytoïne, primidone, acide valproïque)
- des antipsychotiques (ex : halopéridol)
- des bêtabloquants (ex : bisoprolol, propranolol)
- des inhibiteurs calciques (ex : diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, vérapamil)
- des glycosides cardiaques (ex : digoxine)
- des corticoïdes (ex : dexaméthasone, prednisolone)
- des traitements antirétroviraux contre le VIH (ex : indinavir, ritonavir)
- des hypnotiques (ex : diazépam, midazolam, zolpidem)
- des statines métabolisées par le CYP3A4 (ex : atorvastatine, simvastatine)
- des agents thyroïdiens (ex : lévothyroxine)

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

Substrats du CYP2C8 et du CYP1A2

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

Substrats de la P-gp

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

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

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

Médicaments allongeant l'intervalle QT

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Xtandi chez la femme enceinte, et ce médicament ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer. Il se peut que ce médicament soit nocif pour l'enfant à naître ou entraîner un avortement spontané s'il est pris pendant la grossesse (voir rubrique 5.3).

Contraception chez les hommes et les femmes

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

L'enzalutamide a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car des événements psychiatriques et neurologiques (notamment des convulsions) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs prédisposants (voir rubrique 4.4) doivent être informés sur le risque de conduire ou d'utiliser des machines. Aucune étude n'a été menée pour déterminer les effets de l'enzalutamide sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

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

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

* Notifications spontanées issues de l'expérience post-commercialisation

** Inclut toutes les fractures à l'exception des fractures pathologiques

Description d'une sélection d'effets indésirables

Convulsions

Dans les études cliniques comparatives, 11 (0,5 %) des 2051 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide ont présenté des convulsions, alors que un patient ($< 0,1$ %) parmi ceux ayant reçu le placebo et un patient (0,3 %) parmi ceux ayant reçu du bicalutamide ont présenté des convulsions. La dose semble être un facteur prédictif important du risque de convulsions, comme l'indiquent des données précliniques et

les données obtenues lors d'une étude de recherche de dose. Dans les deux études cliniques comparatives, les patients présentant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions ont été exclus.

Au cours de l'étude AFFIRM, sept (0,9%) des 800 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide après chimiothérapie ont présenté des convulsions ; aucune convulsion n'a été observée chez les patients ayant reçu le placebo. Plusieurs de ces patients présentaient des facteurs de risque potentiels susceptibles d'avoir augmenté le risque de convulsions de façon indépendante. Au cours de l'étude PREVAIL, un (0,1 %) des 871 patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie et traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide, et un patient (0,1 %) recevant le placebo ont présenté des convulsions. Dans l'étude clinique comparative avec le bicalutamide, 3 patients (0,8 %) sur les 380 patients naïfs de chimiothérapie traités par enzalutamide et 1 patient (0,3 %) sur les 387 ayant reçu du bicalutamide ont présenté des convulsions.

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude clinique de phase III (AFFIRM) menée chez des patients après échec de la chimiothérapie à base de docétaxel, une diminution d'au moins 50 % du taux de PSA par rapport à la valeur initiale a été observée chez 54 % des patients recevant l'enzalutamide *versus* 1,5 % des patients recevant le placebo.

Dans une autre étude clinique de phase III (PREVAIL) menée chez des patients chimio-naïfs, les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (réponse définie par une réduction de ≥ 50 % par rapport à l'état initial) en comparaison des patients ayant reçu le placebo : 78,0 % contre 3,5 % (différence = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Dans une étude clinique de phase II (TERRAIN) menée chez des patients chimio-naïfs, les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (réponse définie par une réduction de ≥ 50 % par rapport à l'état initial) en comparaison des patients ayant reçu du bicalutamide : 82,1 % contre 20,9 % (différence = 61,2 %, $p < 0,0001$).

Dans une étude à un seul bras (9785-CL-0410) menée chez des patients préalablement traités pendant au moins 24 semaines par de l'abiratéron (plus prednisone), 22,4 % présentaient une diminution de ≥ 50 % du taux de PSA par rapport à l'état initial. Concernant les antécédents de chimiothérapie, la proportion de patients avec une diminution de ≥ 50 % du taux de PSA a été respectivement de 22,1 % et 23,2 % pour le groupe de patients sans antécédent de chimiothérapie et pour le groupe de patients avec un antécédent de chimiothérapie.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de l'enzalutamide a été établie au cours de deux études cliniques de phase III, multicentriques, randomisées, contrôlées *versus* placebo [CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique en progression après échec d'un traitement par suppression androgénique [analogue de la LHRH ou après orchidectomie bilatérale]. L'étude PREVAIL a été menée chez des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, tandis que l'étude AFFIRM a été menée chez des patients traités antérieurement par docétaxel. Tous les patients ont continué leur traitement par analogue de la LHRH ou avaient subi antérieurement une orchidectomie bilatérale. Dans le groupe du traitement actif, Xtandi a été administré par voie orale à une dose de 160 mg par jour. Dans les deux études cliniques, les patients du groupe témoin ont reçu un placebo. La prise de prednisone était autorisée, sans être obligatoire (dose maximale quotidienne autorisée : 10 mg de prednisone ou équivalent).

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

Étude MDV3100-03 (PREVAIL) (patients n'ayant pas eu de chimiothérapie antérieure)

Un total de 1717 patients asymptomatiques ou peu symptomatiques n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit enzalutamide, à une dose de 160 mg administrée par voie orale une fois par jour (N = 872), soit un placebo, pris une fois par jour par voie orale (N = 845). Les patients atteints de métastases viscérales, les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque légère à modérée (classe NYHA 1 ou 2), et les patients prenant des médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène pouvaient être inclus. Les patients présentant des antécédents de convulsions ou une affection prédisposant aux convulsions et les patients souffrant de douleurs modérées ou sévères dues au cancer de la prostate étaient exclus. Le traitement à l'étude a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie (progression radiologique, événement osseux, ou progression clinique) et l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique ou d'un médicament expérimental, ou jusqu'à la survenue d'un événement indésirable justifiant l'arrêt du traitement.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial étaient réparties de façon équilibrée dans les deux bras de traitement. L'âge médian était de 71 ans (valeurs extrêmes : 42 à 93 ans), 77 % des patients étant d'origine ethnique caucasienne, 10 % d'origine ethnique asiatique, 2 % d'origine

ethnique noire, et 11 % d'autres groupes ethniques. Le score ECOG était de 0 chez soixante-huit pour cent (68 %) des patients et de 1 chez 32 % des patients. Le score du Questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) était de 0-1 (asymptomatique) chez 67 % des patients et de 2-3 (peu symptomatique) chez 32 % des patients (douleur la plus intense rapportée par le patient au cours des 24 dernières heures, sur une échelle de 0 à 10). Environ 45 % des patients présentaient des lésions des tissus mous mesurables à l'entrée dans l'étude, et 12 % des patients présentaient des métastases viscérales (poumons et/ou foie).

Les co-critères principaux d'efficacité étaient la survie globale et la survie sans progression radiologique (rPFS). En plus de ces co-critères principaux, le bénéfice était également évalué par le délai d'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique, la meilleure réponse globale au niveau des tissus mous, le délai de survenue du premier événement osseux, la réponse du PSA (≥ 50 % de baisse par rapport à l'état initial), le délai de progression du PSA, et le délai de détérioration de la qualité de vie d'après le questionnaire FACT-P.

La survie sans progression radiologique a été évaluée à l'aide d'études d'imagerie séquentielle comme défini par les critères PCWG2 (pour les lésions osseuses) et/ou par les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) modifiés (pour les lésions des tissus mous). L'analyse de la rPFS était basée sur une évaluation centralisée de la progression radiologique.

Lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale telle que prédéfinie au protocole après constat de 540 décès, le traitement par enzalutamide a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale par rapport au placebo avec une réduction de 29,4 % du risque de décès (Hazard Ratio (HR) = 0,706 ; IC 95 % = [0,596 ; 0,837] ; $p < 0,0001$). Une mise à jour de l'analyse de la survie a été menée après constat de 784 décès. Les résultats de cette analyse sont en adéquation avec ceux de l'analyse intermédiaire (Tableau 2, Figure 1). En date de la mise à jour de l'analyse, 52 % des patients traités par enzalutamide et 81 % des patients sous placebo avaient reçu des traitements ultérieurs pour le CPRC métastatique susceptibles de prolonger la survie globale.

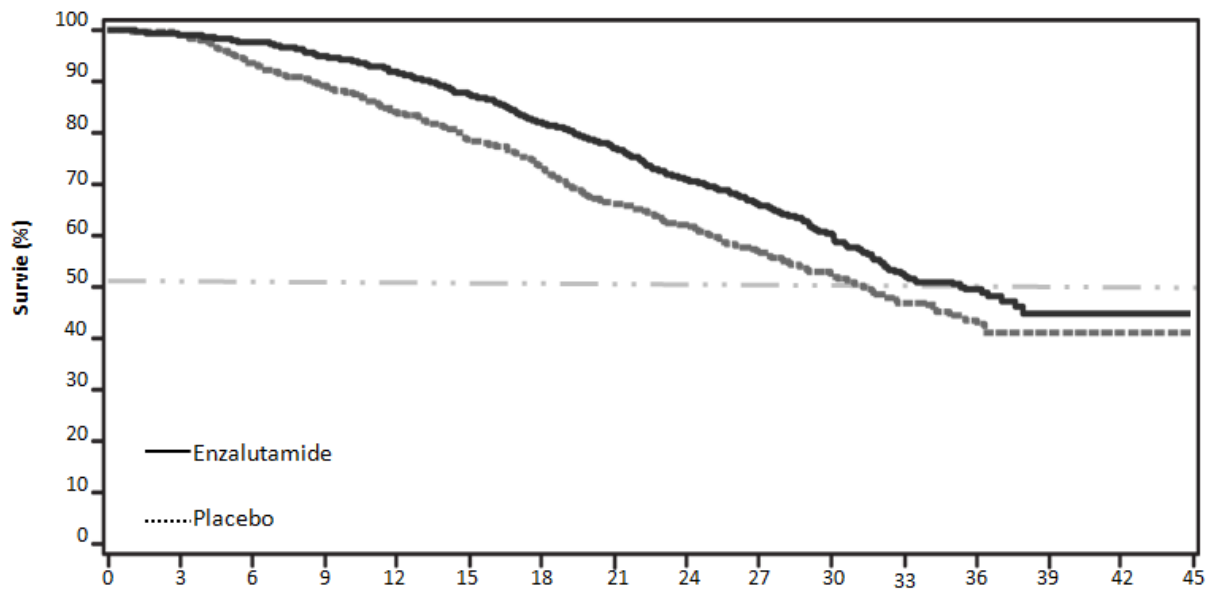
Tableau 2 : survie globale des patients ayant reçu l'enzalutamide ou le placebo dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

	Enzalutamide (N = 872)	Placebo (N = 845)
Analyse intermédiaire prédéfinie		
Nombre de décès (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Survie médiane, en mois (IC à 95 %)	32,4 (30,1 ; NA)	30,2 (28,0 ; NA)
Valeur de p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC à 95 %) ^b	0,71 (0,60 ; 0,84)	
Analyse actualisée de la survie		
Nombre de décès (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Survie médiane, en mois (IC à 95 %)	35,3 (32,2 ; NA)	31,3 (28,8 ; 34,2)
Valeur de p ^a	0,0002	
Hazard ratio (IC à 95 %) ^b	0,77 (0,67 ; 0,88)	

^a La valeur de p est dérivée d'un test de log-rank non stratifié

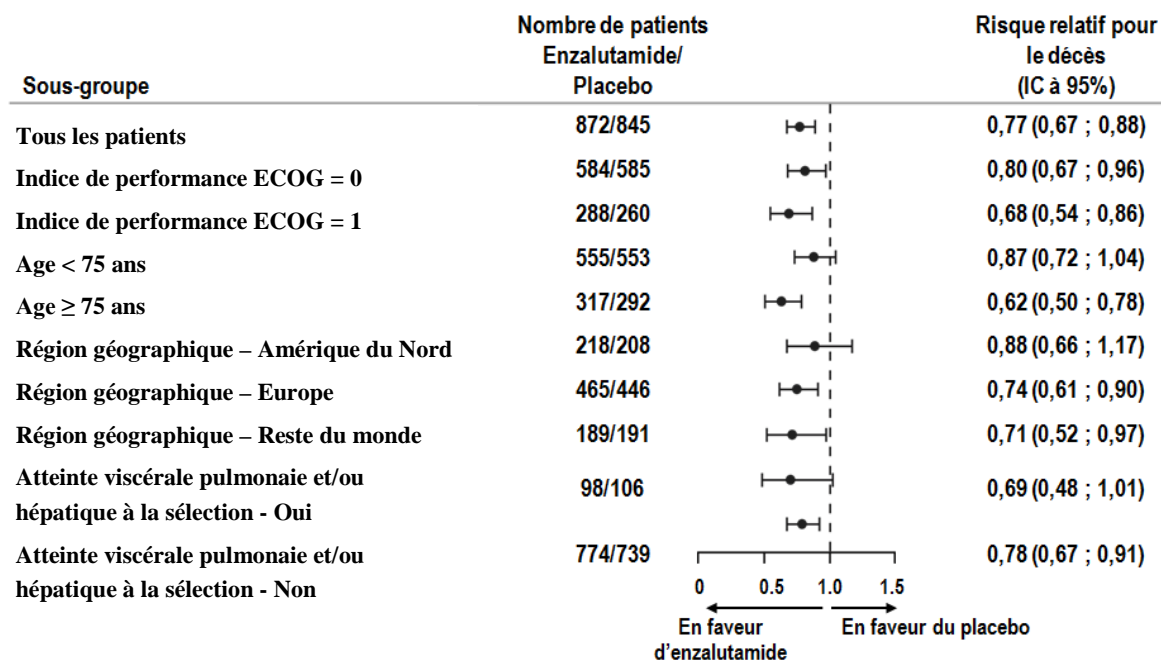
^b Le hazard ratio est dérivé d'un modèle à risques proportionnels non stratifié. Un hazard ratio <1 est en faveur de l'enzalutamide
NA, non atteint.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale basées sur une analyse de survie actualisée dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)



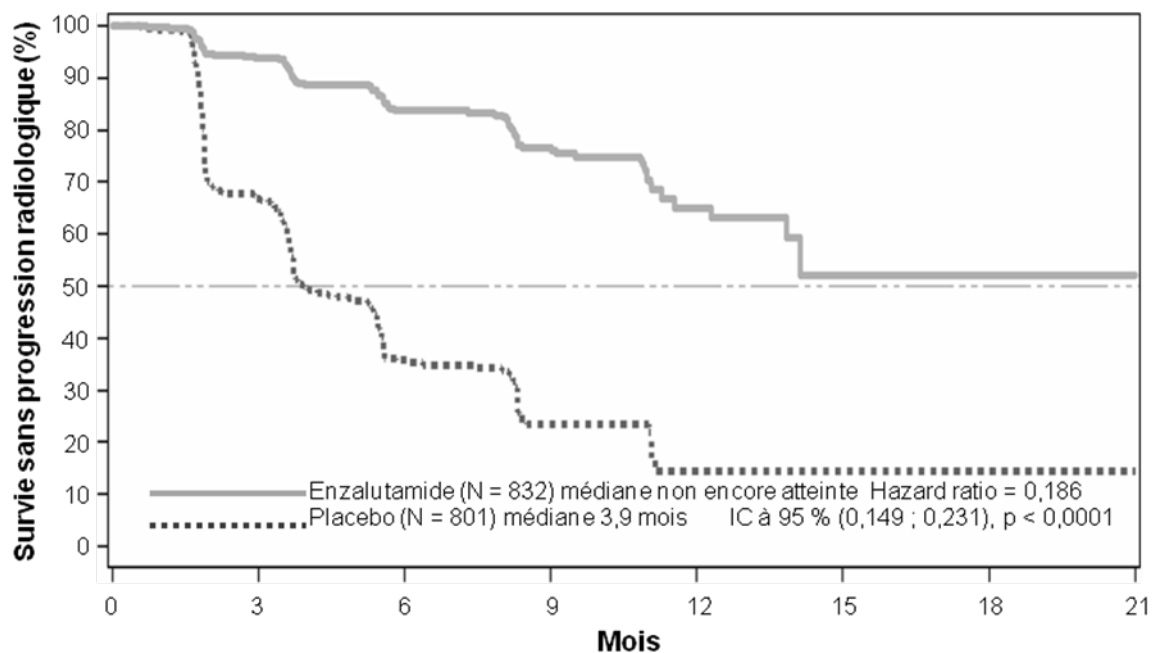
	Mois															
Patients à risque	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Enzalutamide	872	863	850	824	798	758	710	665	597	441	289	174	86	21	2	0
Placebo	845	835	782	745	702	657	612	551	504	365	254	153	72	16	2	0

Figure 2 : Mise à jour de l'analyse de survie globale par sous-groupe : hazard ratio et intervalle de confiance à 95 % dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)



Lors de l'analyse rPFS prédéfinie, une amélioration statistiquement significative a été démontrée entre les groupes de traitement avec une réduction de 81,4 % du risque de progression radiologique ou de décès [HR = 0,186 ; IC 95 % = 0,149 ; 0,231] ; $p < 0,0001$]. Cent dix-huit (14 %) des patients traités par enzalutamide et 321 (40 %) des patients sous placebo ont présenté un événement. La rPFS médiane n'a pas été atteinte (IC95 % = 13,8 ; non atteint) dans le groupe traité par enzalutamide et était de 3,9 mois (IC 95 % = 3,7 ; 5,4) dans le groupe sous placebo (figure 3). Un bénéfice homogène en termes de rPFS est observé dans tous les sous-groupes prédéfinis (par ex, âge, score ECOG initial, taux initiaux de PSA et LDH, score sur l'échelle de Gleason au diagnostic et atteinte viscérale à la sélection). Une analyse de suivi de la rPFS prévue au protocole et basée sur l'évaluation de la progression radiologique par les investigateurs démontre une amélioration statistiquement significative entre les groupes de traitement avec une réduction de 69,3 % du risque de progression radiologique ou de décès [HR = 0,307 ; IC 95 % = 0,267 ; 0,353] ; $p < 0,0001$]. La rPFS médiane était de 19,7 mois dans le groupe sous enzalutamide et de 5,4 mois dans le groupe sous placebo.

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans progression radiologique dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)



Patients à risque

Enzalutamide	832	514	256	128	34	5	1	0
Placebo	801	305	79	20	5	0	0	0

1633 patients étaient randomisés au moment de l'analyse principale de ce co-critère principal.

Outre les co-critères principaux d'efficacité, des améliorations statistiquement significatives ont également été démontrées pour les critères suivants, déterminés de manière prospective.

La durée médiane jusqu'à l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique était de 28,0 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 10,8 mois pour les patients sous placebo (HR = 0,350 ; IC 95 % = [0,303 ; 0,403] ; p<0,0001).

La proportion de patients traités par enzalutamide avec une maladie radiologiquement mesurable à l'état initial et qui présentaient une réponse objective au niveau des tissus mous était de 58,8 % (IC 95 % = 53,8 ; 63,7) versus 5,0 % (IC 95 % = 3,0 ; 7,7) pour les patients sous placebo. La différence absolue en termes de réponse objective au niveau des tissus mous était de 53,9 % entre les bras enzalutamide et placebo (IC 95 % = 48,5 % ; 59,1 %, p<0,0001). Des réponses complètes étaient rapportées chez 19,7 % des patients traités par enzalutamide versus 1,0 % des patients sous placebo, et des réponses partielles étaient rapportées chez 39,1 % des patients traités par enzalutamide versus 3,9 % des patients sous placebo.

L'enzalutamide a induit une réduction significative de 28 % du risque de survenue du premier événement osseux [HR = 0,718 (IC 95 % = 0,610 ; 0,844) ; p < 0,0001]. Un événement osseux était défini comme une radiothérapie ou une chirurgie osseuse du fait du cancer de la prostate, une fracture osseuse pathologique, une compression médullaire, ou une modification du traitement anticancéreux pour traiter la douleur osseuse. L'analyse incluait 587 événements osseux, parmi lesquels 389 (66,3 %) radiothérapies osseuses, 79 (13,5 %) compressions médullaires, 70 (11,9 %) fractures osseuses pathologiques, 45 (7,6 %) modifications du traitement anticancéreux pour traiter la douleur osseuse, et 22 (3,7 %) chirurgies osseuses.

Les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (défini comme une réduction de ≥ 50 % par rapport à l'état initial), comparés aux patients ayant reçu le placebo (78,0 % contre 3,5 % ; différence = 74,5 % ; p < 0,0001).

Le délai médian jusqu'à la progression du PSA selon les critères PCWG2 était de 11,2 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 2,8 mois pour les patients ayant reçu le placebo [HR = 0,169 ; (IC 95 % = 0,147 ; 0,195) ; p<0,0001].

Le traitement par enzalutamide a réduit le risque de dégradation du score FACT-P de 37,5 % par rapport au placebo ($p < 0,001$). Le délai médian jusqu'à la dégradation du score FACT-P était de 11,3 mois dans le groupe enzalutamide et de 5,6 mois dans le groupe placebo.

Étude 9785-CL-0222 (TERRAIN) (patients naïfs de chimiothérapie)

L'étude TERRAIN incluait 375 patients sans antécédents de traitement par chimiothérapie et par antiandrogène qui ont été randomisés pour recevoir soit de l'enzalutamide à la dose de 160 mg une fois par jour ($N = 184$) soit du bicalutamide à la dose de 50 mg une fois par jour ($N = 191$). La PFS médiane était de 15,7 mois chez les patients sous enzalutamide versus 5,8 mois chez les patients sous bicalutamide [HR = 0,44 (95 % CI : 0,34 ; 0,57) ; $p < 0,0001$].

La notion de progression était définie comme une preuve objective de progression radiologique de la maladie par examen centralisé indépendant, la survenue d'un événement osseux, l'initiation d'un nouveau traitement antinéoplasique ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon le premier événement qui survient. Un bénéfice homogène de la PFS a été observé dans tous les sous-groupes de patients pré-établis.

Étude CRPC2 (AFFIRM) (patients ayant eu une chimiothérapie antérieure)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'enzalutamide ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* placebo, menée chez des patients atteints d'un CRPC métastatique ayant reçu du docétaxel et traités par un analogue de la LHRH ou ayant subi une orchidectomie. Au total, 1 199 patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit l'enzalutamide à la dose de 160 mg en une prise orale quotidienne ($N = 800$), soit le placebo en une prise quotidienne ($N = 399$). La prise de prednisone était autorisée, sans être obligatoire (dose maximale quotidienne autorisée : 10 mg de prednisone ou équivalent). Le protocole prévoyait que les patients des deux bras continuent le traitement jusqu'à la progression de la maladie (définie comme une progression radiologique confirmée ou la survenue d'un événement osseux) et l'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique systémique, jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à la sortie d'étude.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial présentées ci-dessous étaient réparties de façon équilibrée dans les deux bras de traitement. L'âge médian était de 69 ans (valeurs extrêmes : 41 à 92 ans), 93 % des patients étant d'origine ethnique caucasienne, 4 % d'origine ethnique noire, 1 % d'origine ethnique asiatique et 2 % d'autres groupes ethniques. L'indice de performance ECOG était de 0 ou 1 chez 91,5 % des patients et de 2 chez 8,5 % des patients. Chez 28 % des patients, le score du Questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) était supérieur ou égal à 4 (moyenne de la douleur la plus intense rapportée par le patient au cours des 24 dernières heures, calculée pendant 7 jours avant la randomisation). La plupart des patients (91 %) étaient atteints de métastases osseuses, et 23 % d'entre eux présentaient des métastases viscérales pulmonaires et/ou hépatiques. À l'entrée dans l'étude, 41 % des patients randomisés présentaient une progression du PSA uniquement, alors que 59 % présentaient une progression radiologique. Cinquante et un pour cent (51 %) des patients prenaient des bisphosphonates à l'état initial.

Les critères d'exclusion de l'étude AFFIRM comprenaient les affections prédisposant aux convulsions (voir rubrique 4.8) et les médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène, ainsi que les maladies cardiovasculaires cliniquement significatives telles qu'une hypertension non contrôlée, des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon les critères de la New York Heart Association (sauf si la fraction d'éjection était supérieure ou égale à 45 %), une arythmie ventriculaire cliniquement significative ou un bloc atrio-ventriculaire (sans pacemaker permanent).

Le protocole prévoyait la réalisation d'une analyse intermédiaire prédéfinie après 520 décès. Cette analyse a montré que la survie globale était supérieure chez les patients recevant l'enzalutamide par rapport aux patients sous placebo, de façon statistiquement significative (Tableau 3 et Figures 4 et 5).

Tableau 3 : Survie globale des patients ayant reçu l'enzalutamide ou le placebo dans l'étude AFFIRM (analyse sur la population en intention de traiter)

	Enzalutamide (N = 800)	Placebo (N = 399)
Décès (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Survie médiane (mois) (IC à 95 %)	18,4 (17,3 ; NA)	13,6 (11,3 ; 15,8)
p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC à 95 %) ^b	0,631 (0,529 ; 0,752)	

^a La valeur de p est dérivée d'un test de log-rank stratifié selon l'indice de performance ECOG (0-1 vs 2) et le score de douleur moyen (< 4 vs ≥ 4).

^b Le hazard ratio est dérivé d'un modèle à risques proportionnels stratifié. Un hazard ratio < 1 est en faveur de l'enzalutamide.

NA, non atteint.

Figure 4 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier dans l'étude AFFIRM (analyse sur la population en intention de traiter)

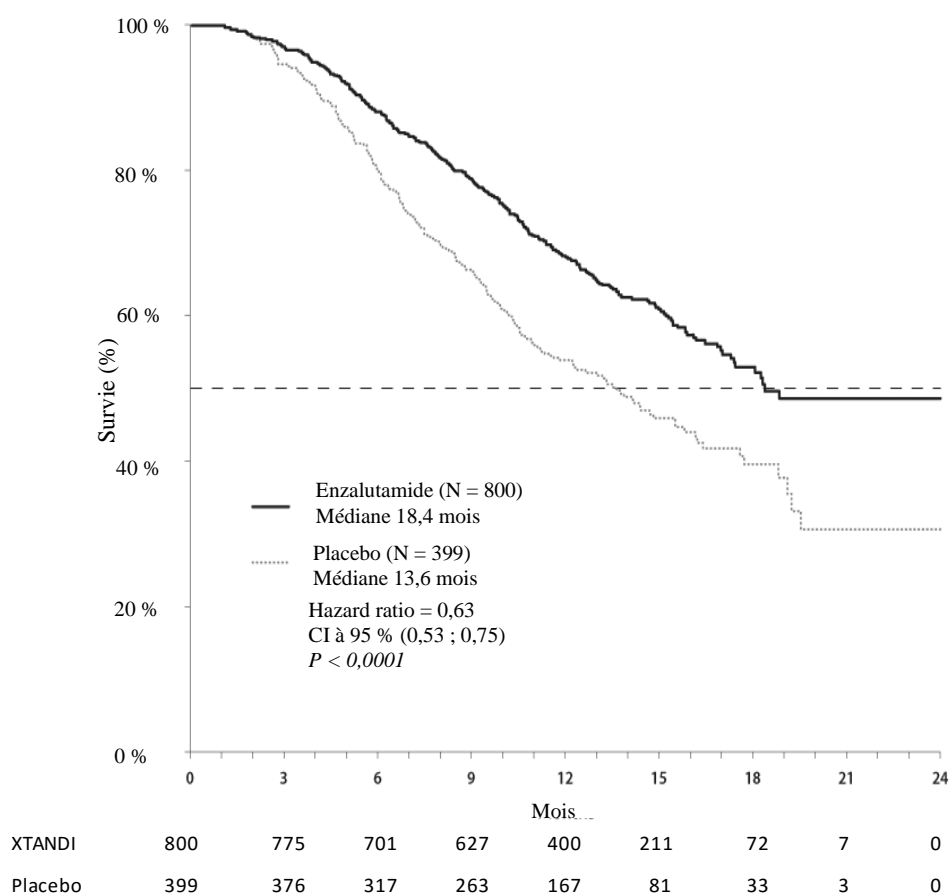
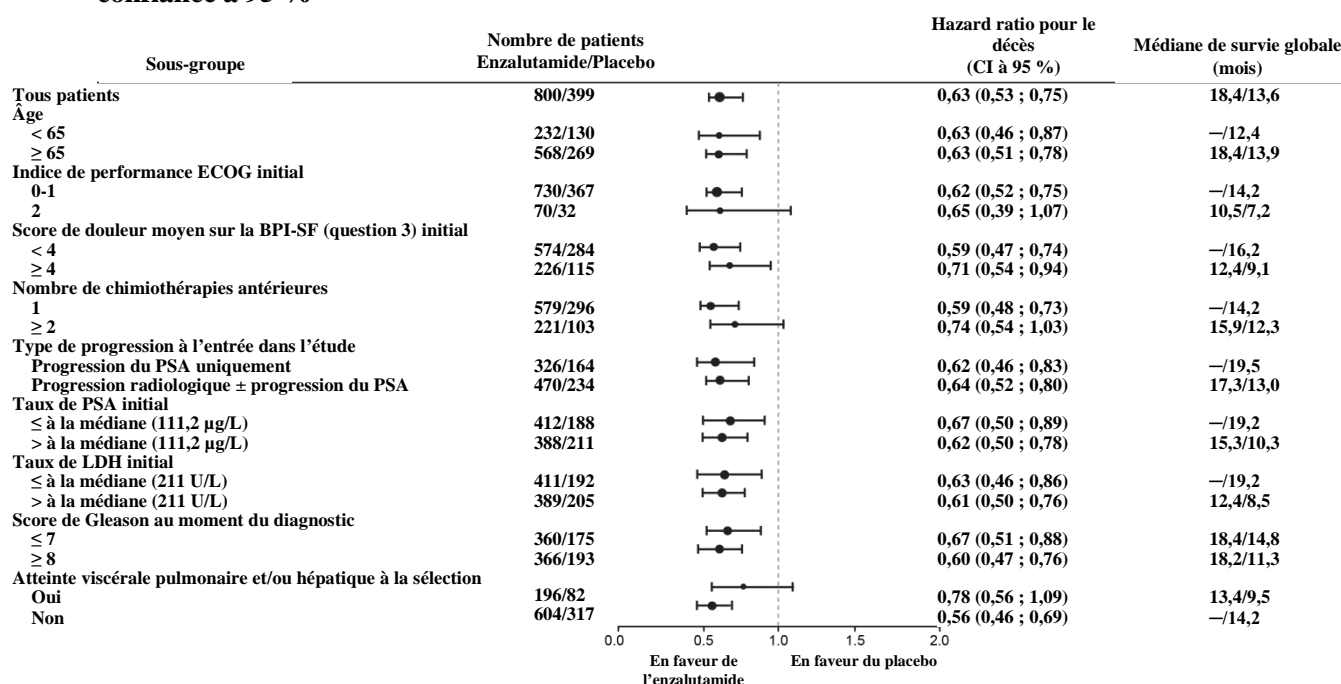


Figure 5 : Survie globale par sous-groupe dans l'étude AFFIRM : hazard ratio et intervalle de confiance à 95 %



ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; BPI-SF : version abrégée du questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) ; PSA : antigène prostatique spécifique.

Outre l'amélioration observée en matière de survie globale, les critères secondaires clés (progression du PSA, survie sans progression radiologique et délai d'apparition du premier événement osseux) étaient en faveur de l'enzalutamide, et étaient statistiquement significatifs après ajustement pour analyses multiples.

Après évaluation de la progression radiologique par l'investigateur au moyen des critères RECIST v.1.1 pour les tissus mous et en fonction de l'apparition d'au moins deux lésions osseuses sur la scintigraphie osseuse, la survie sans progression radiologique était de 8,3 mois pour les patients ayant reçu l'enzalutamide *versus* 2,9 mois pour les patients ayant reçu le placebo (RR = 0,404 ; IC à 95 % : [0,350 ; 0,466] ; $p < 0,0001$). L'analyse comprenait 216 décès sans progression documentée et 645 événements de progression documentée parmi lesquels 303 (47 %) étaient dus à une progression des lésions des tissus mous, 268 (42 %) à une progression des lésions osseuses et 74 (11 %) aux deux.

La diminution confirmée des taux de PSA de 50 % et de 90 % était de 54,0 % et 24,8 % respectivement pour les patients traités par enzalutamide et de 1,5 % et 0,9 % respectivement pour les patients ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$). Le délai médian jusqu'à la progression du PSA était de 8,3 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 3,0 mois pour les patients ayant reçu le placebo (RR = 0,248 ; IC à 95 % : [0,204 ; 0,303] ; $p < 0,0001$).

Le délai médian jusqu'au premier événement osseux était de 16,7 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 13,3 mois pour les patients ayant reçu le placebo (RR = 0,688 ; IC à 95 % = [0,566 ; 0,835] ; $p < 0,0001$). Un événement osseux était défini comme une radiothérapie ou une chirurgie osseuse, une fracture osseuse pathologique, une compression médullaire ou la modification du traitement antinéoplasique pour traiter la douleur osseuse. L'analyse comprenait 448 événements osseux, parmi lesquels 277 (62 %) radiothérapies osseuses, 95 (21 %) compressions médullaires, 47 (10 %) fractures osseuses pathologiques, 36 (8 %) modifications du traitement antinéoplasique pour traiter la douleur osseuse et 7 (2 %) chirurgies osseuses.

Il s'agissait d'une étude à un seul bras chez 214 patients atteints d'un CPRC métastatique en progression traités par l'enzalutamide (160 mg une fois par jour) après au moins 24 semaines de traitement par l'acétate d'abiratérone plus prednisone. La médiane de rPFS (survie sans progression radiologique, critère principal d'évaluation de l'étude) a été de 8,1 mois (IC à 95 % : 6,1 ; 8,3). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte. La réponse du PSA (définie comme une diminution de ≥ 50 % par rapport à l'état initial) a été de 22,4 % (IC à 95 % : 17,0 ; 28,6).

Pour les 145 patients préalablement traités par chimiothérapie, la médiane de rPFS a été de 7,9 mois (IC à 95 % : 5,5 ; 10,8). La réponse du PSA a été de 23,2 % (IC à 95 % : 13,9 ; 34,9).

Pour les 69 patients non préalablement traités par chimiothérapie, la médiane de rPFS a été de 8,1 mois (IC à 95 % : 5,7 ; 8,3). La réponse du PSA a été de 22,1 % (IC à 95 % : 15,6 ; 29,7).

Bien qu'il y ait une réponse limitée au traitement par enzalutamide après abiratérone chez certains patients, la raison de cette observation n'est actuellement pas connue. La méthodologie de l'étude n'a permis d'identifier ni les patients susceptibles de tirer bénéfice d'un traitement séquentiel par enzalutamide et abiratérone, ni l'ordre optimal de leur administration.

Patients âgés

Parmi les 1 671 patients des essais de phase III ayant reçu enzalutamide, 1 261 (75 %) avaient 65 ans et plus, et 516 (31 %) avaient 75 ans et plus. Aucune différence globale de sécurité et d'efficacité n'a été observée entre ces patients âgés et les patients plus jeunes.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

Absorption

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

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

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

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

Élimination

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

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

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

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

Linéarité

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

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée avec l'enzalutamide chez des insuffisants rénaux. Les patients dont le taux de créatinine sérique était supérieur à 177 µmol/L (2 mg/dL) ont été exclus des études cliniques. Au vu d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients

dont la clairance de la créatinine calculée (ClCr) est supérieure ou égale à 30 mL/min (estimée au moyen de la formule de Cockcroft et Gault). L'enzalutamide n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou d'une maladie rénale de stade terminal, et la prudence est recommandée lorsque ces patients sont traités. Il est peu probable que l'enzalutamide soit éliminé de façon significative lors d'une hémodialyse intermittente ou d'une dialyse péritonéale continue en ambulatoire.

Insuffisance hépatique

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

La pharmacocinétique de l'enzalutamide a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique initiale légère (N = 6), modérée (N = 8) ou sévère (N = 8) (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh) et chez 22 sujets témoins appariés, présentant une fonction hépatique normale. Après administration orale d'une dose unique de 160 mg d'enzalutamide, l'ASC et la C_{max} de l'enzalutamide ont été augmentées de 5 % et de 24 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, l'ASC a été augmentée de 29 % et la C_{max} diminuée de 11 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et l'ASC a été augmentée de 5 % et la C_{max} diminuée de 41 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin. Concernant la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif, l'ASC et la C_{max} ont été augmentées de 14 % et 19 % respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance légère, l'ASC a été augmentée de 14 % et la C_{max} diminuée de 17 % chez les patients atteints d'une insuffisance modérée et l'ASC a été augmentée de 34 % et la C_{max} diminuée de 27 % chez les patients atteints d'une insuffisance sévère, en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin.

Origine ethnique

La majorité des patients inclus dans les études cliniques (> 84 %) étaient de type caucasien. Sur la base de données pharmacocinétiques issues d'une étude menée chez des patients japonais atteints d'un cancer de la prostate, il n'y avait pas de différence cliniquement significative d'exposition au traitement entre Japonais et Caucasiens. Il n'y a pas suffisamment de données pour évaluer les différences potentielles dans la pharmacocinétique de l'enzalutamide chez les personnes d'autres origines ethniques.

Patients âgés

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

L'enzalutamide n'a pas induit de mutations lors du test de mutagenèse microbienne (Ames) et n'a pas montré d'activité clastogène lors du test cytogénétique *in vitro* sur les cellules de lymphome de souris ni du test de micronoyaux de souris *in vivo*. Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène de l'enzalutamide. L'enzalutamide n'était pas phototoxique lors des études *in vitro*.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

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

Pelliculage du comprimé

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés de 40 mg

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

Comprimés pelliculés de 80 mg

Pochette en carton contenant 14 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PCTFE/aluminium). Chaque boîte contient 56 comprimés pelliculés (4 pochettes).

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
PAYS-BAS

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

EU/1/13/846/002 (comprimé pelliculé 40 mg)
EU/1/13/846/003 (comprimé pelliculé 80 mg)

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

Date de première autorisation : 21 juin 2013
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
PAYS-BAS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI AVEC LA BLUE BOX

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xtandi 40 mg, capsule molle
enzalutamide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque capsule contient 40 mg d'enzalutamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sorbitol (E420).
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

112 capsules molles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
PAYS-BAS

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

EU/1/13/846/001 112 capsules molles

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

xtandi 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

POCHETTE CARTON ENTOURANT LA PLAQUETTE THERMOFORMÉE SANS LA BLUE BOX

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xtandi 40 mg, capsule molle
enzalutamide

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque capsule contient 40 mg d'enzalutamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du sorbitol (E420).
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 capsules molles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
PAYS-BAS

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xtandi 40 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES
OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xtandi 40 mg

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI AVEC LA BLUE BOX

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé
enzalutamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'enzalutamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

112 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
PAYS-BAS

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

EU/1/13/846/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

xtandi 40 mg comprimé pelliculé

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ETUI AVEC LA BLUE BOX

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé
enzalutamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'enzalutamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
PAYS-BAS

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

EU/1/13/846/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xtandi
80 mg comprimé pelliculé

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

POCHETTE CARTON ENTOURANT LA PLAQUETTE SANS LA BLUE BOX

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé
enzalutamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'enzalutamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
PAYS-BAS

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xtandi 40 mg comprimé pelliculé

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

POCHETTE CARTON ENTOURANT LA PLAQUETTE SANS LA BLUE BOX

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé
enzalutamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'enzalutamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Lundi
Mardi
Mercredi
Jeudi
Vendredi
Samedi
Dimanche

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
PAYS-BAS

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xtandi 80 mg comprimé pelliculé

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xtandi 40 mg

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xtandi 80 mg

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Xtandi 40 mg, capsule molle enzalutamide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Xtandi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xtandi
3. Comment prendre Xtandi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xtandi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xtandi et dans quel cas est-il utilisé

Xtandi contient une substance active appelée enzalutamide. Xtandi est utilisé chez les hommes adultes pour traiter le cancer de la prostate qui s'est disséminé dans d'autres parties du corps.

Comment Xtandi fonctionne-t-il

Xtandi est un médicament qui fonctionne en bloquant l'activité d'hormones appelées androgènes (tels que la testostérone). En bloquant les androgènes, l'enzalutamide empêche les cellules cancéreuses prostatiques de croître et de se diviser.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xtandi

Ne prenez jamais Xtandi :

- Si vous êtes allergique à l'enzalutamide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être (voir la rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité »)

Avertissements et précautions

Convulsions

Des cas de convulsions ont été rapportés chez 5 personnes sur 1 000 prenant Xtandi et chez moins de 1 personne sur 1 000 recevant le placebo (voir également le paragraphe « Autres médicaments et Xtandi » ci-dessous ainsi que la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Les risques de convulsions sont plus élevés dans les situations suivantes :

- si vous avez déjà eu des crises de convulsions
- si vous avez présenté une grave blessure à la tête ou avez des antécédents de traumatisme crânien
- si vous avez présenté certains types d'accident vasculaire cérébral (AVC)
- si vous avez des antécédents de tumeur au cerveau ou un cancer qui s'est propagé au niveau du cerveau
- si vous consommez régulièrement ou ponctuellement de grandes quantités d'alcool
- si vous prenez un médicament susceptible de provoquer des convulsions ou d'augmenter le risque de convulsions (voir le paragraphe « Autres médicaments et Xtandi » ci-dessous)

En cas d'apparition de convulsions au cours du traitement :
Consultez votre médecin sans attendre. Votre médecin pourra décider d'arrêter votre traitement par Xtandi.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Un effet indésirable réversible rare impliquant le cerveau, le SEPR a été rapporté chez des patients traités par Xtandi. Si vous avez des convulsions, mal à la tête, une confusion, une cécité ou d'autres troubles de la vision, consultez votre médecin dès que possible. (Voir également la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Xtandi :

- si vous prenez des médicaments anticoagulants (ex : warfarine, acénocoumarol)
- si vous êtes traité par chimiothérapie à base de docétaxel
- si vous souffrez de troubles du foie
- si vous souffrez de troubles des reins

Prévenez votre médecin si vous présentez une des situations suivantes :

Maladies cardiaques ou vasculaires, y compris des troubles de rythme du cœur (arythmie), ou si vous recevez des médicaments pour traiter ces maladies. Le risque de troubles du rythme cardiaque peut être augmenté lorsque vous prenez Xtandi.

Si vous êtes allergique à l'enzalutamide, celui-ci pourrait provoquer un gonflement de la langue, des lèvres ou de la gorge. Si vous êtes allergique à l'enzalutamide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, ne prenez pas Xtandi.

Si l'un de ces cas vous concerne ou en cas de doute, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

Autres médicaments et Xtandi

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devez connaître le nom des médicaments que vous prenez. Conservez une liste de ces médicaments et montrez-la à votre médecin lorsqu'un nouveau médicament vous est prescrit. Ne prenez pas de nouveaux médicaments et n'arrêtez pas de prendre vos médicaments avant d'en avoir parlé avec le médecin qui vous a prescrit Xtandi.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, informez-en votre médecin. Lorsqu'ils sont pris en même temps que Xtandi, ces médicaments sont susceptibles d'augmenter le risque de convulsions :

- certains médicaments contre l'asthme ou d'autres maladies respiratoires (ex : aminophylline, théophylline)
- médicaments pour traiter certains troubles psychiatriques tels que la dépression et la schizophrénie (ex : clozapine, olanzapine, rispéridone, ziprasidone, bupropion, lithium, chlorpromazine, mésoridazine, thioridazine, amitriptyline, désipramine, doxépine, imipramine, maprotiline, mirtazapine)
- certains médicaments contre la douleur (ex : péthidine).

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, informez-en votre médecin. Ces médicaments pourraient influencer l'effet d'enzalutamide ou l'enzalutamide pourrait influencer l'effet de ces médicaments.

Cette précaution s'applique, entre autres, pour certains médicaments utilisés pour :

- faire baisser le cholestérol (ex : gemfibrozil, atorvastatine, simvastatine)
- traiter la douleur (ex : fentanyl, tramadol)
- traiter le cancer (ex : cabazitaxel)
- traiter l'épilepsie (ex : carbamazépine, clonazépan, phénytoïne, primidone, acide valproïque)
- traiter certains troubles psychiatriques tels qu'une anxiété sévère ou une schizophrénie (ex : diazépam, midazolam, halopéridol)

- traiter les troubles du sommeil (ex : zolpidem)
- traiter des troubles cardiaques ou faire baisser la tension artérielle (ex : bisoprolol, digoxine, diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, propranolol, vérapamil)
- traiter des maladies graves liées à des inflammations (ex : dexaméthasone, prednisolone)
- traiter l'infection par le VIH (ex : indinavir, ritonavir)
- traiter des infections bactériennes (ex : clarithromycine, doxycycline)
- traiter des troubles thyroïdiens (ex : lévothyroxine)
- traiter la goutte (ex : colchicine)
- prévenir des troubles cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux (étexilate de dabigatran)

Xtandi peut interagir avec d'autres médicaments utilisés pour traiter les troubles de rythme cardiaque (par exemple quinidine, procainamide, amiodarone et sotalol) ou peut augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque lorsqu'il est pris avec d'autres médicaments (par exemple la méthadone (utilisé comme antidouleur et lors de cures de désintoxication d'une addiction aux opiacés), la moxifloxacine (un antibiotique), les antipsychotiques utilisés pour les maladies mentales graves).

Si vous prenez l'un des médicaments listés ci-dessus, informez-en votre médecin. Il est possible que la dose de Xtandi ou des autres médicaments que vous prenez doive être modifiée.

Grossesse, allaitement et fertilité

- **Xtandi ne doit pas être utilisé chez la femme.** Il se peut que ce médicament soit nocif pour l'enfant à naître ou qu'il puisse causer un avortement spontané s'il est pris pendant la grossesse. Il ne doit donc pas être utilisé par les femmes enceintes, susceptibles d'être enceintes ou qui allaitent.
- Il est possible que ce médicament ait un effet sur la fécondité masculine.
- Si vous avez des rapports sexuels avec une femme susceptible de tomber enceinte, utilisez un préservatif ainsi qu'une autre méthode de contraception efficace pendant tout le traitement par ce médicament et pendant les trois mois suivant la fin du traitement. Si vous avez des rapports sexuels avec une femme enceinte, utilisez un préservatif pour protéger l'enfant à naître.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament a un effet modéré sur votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser certains outils ou machines, les convulsions faisant partie des effets secondaires de Xtandi. Si vous êtes plus à risque de convulsions (voir la rubrique 2 « Avertissements et précautions »), parlez-en avec votre médecin.

Xtandi contient du sorbitol

Ce médicament contient 57,8 mg du sorbitol (un type de sucre) par capsule molle. Si vous avez été informé(e) par votre médecin que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Xtandi

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est de 160 mg (quatre capsules molles) à prendre tous les jours à la même heure en une seule fois.

Prise du médicament

- Avalez les capsules molles entières avec de l'eau.
- Ne mâchez pas, ne dissolvez pas et n'ouvrez pas les capsules molles avant de les avaler.
- Xtandi peut être pris avec ou sans nourriture.

Votre médecin peut également vous prescrire d'autres médicaments pendant votre traitement par Xtandi.

Si vous avez pris plus de Xtandi que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de capsules molles que le nombre prescrit, arrêtez de prendre Xtandi et contactez votre médecin. Vous pourriez être exposé à un risque accru de convulsions ou à d'autres effets indésirables.

Si vous oubliez de prendre Xtandi

- Si vous oubliez de prendre Xtandi à l'heure habituelle, prenez votre dose habituelle dès que vous y pensez.
- Si vous oubliez de prendre Xtandi pendant toute une journée, prenez votre dose habituelle le jour suivant.
- Si vous oubliez de prendre Xtandi pendant plus d'une journée, contactez immédiatement votre médecin.
- **Ne prenez pas de dose double** pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Xtandi

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, sauf si cela vous est demandé par votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Convulsions

Des cas de convulsions ont été rapportés chez 5 personnes sur 1 000 prenant Xtandi et chez moins de 1 personne sur 1 000 recevant le placebo.

Le risque de convulsions est plus élevé si vous dépassez la dose recommandée, si vous prenez certains autres médicaments ou si vous êtes plus à risque que les autres personnes d'avoir des convulsions (voir la rubrique 2).

En cas de convulsions, consultez votre médecin dès que possible. Votre médecin pourra décider d'arrêter votre traitement par Xtandi.

Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR)

Un effet indésirable réversible rare impliquant le cerveau, le SEPR a été rapporté (susceptibles de survenir chez une personne sur 1000, au plus) chez des patients traités par Xtandi. Si vous avez des convulsions, mal à la tête, une confusion, une cécité ou d'autres troubles de la vision, consultez votre médecin dès que possible.

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquents (susceptibles de survenir chez plus d'une personne sur 10)

Fatigue, maux de tête, bouffées de chaleur, tension artérielle élevée

Fréquents (susceptibles de survenir chez une personne sur 10)

Chutes, fractures osseuses, anxiété, sécheresse cutanée, démangeaisons, troubles de la mémoire, développement de la poitrine chez les hommes (gynécomastie), symptômes du syndrome des jambes sans repos (un besoin incontrôlable de bouger une partie du corps, généralement les jambes), diminution de la concentration, pertes de mémoire

Peu fréquents (susceptibles de survenir chez une personne sur 100)

Hallucinations, difficulté à penser de façon claire, faible quantité de globules blancs

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Douleur musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur dorsale, modifications de l'ECG (allongement de l'intervalle QT), maux d'estomac dont des nausées, rash, vomissements,

gonflement des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, diminution du nombre de plaquettes sanguines (ce qui augmente le risque de saignement ou d'écchymose), diarrhée

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xtandi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la pochette en carton et l'étui après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne prenez pas une capsule molle si elle fuit, si elle est endommagée ou si elle présente des signes apparents de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xtandi

- La substance active est l'enzalutamide. Chaque capsule molle contient 40 mg d'enzalutamide.
- Les autres composants de la capsule molle sont le macrogol-8 glycérides caprylocapriques, le butylhydroxyanisole (E320) et le butylhydroxytoluène (E321).
- Les composants de l'enveloppe de la capsule sont la gélatine, la solution de sorbitol sorbitan (voir rubrique 2), le glycérol, le dioxyde de titane (E171), et l'eau purifiée.
- Les composants de l'encre sont l'oxyde de fer noir (E172) et l'acétophtalate de polyvinyle.

Comment se présente Xtandi et contenu de l'emballage extérieur

- Xtandi se présente sous forme de capsules molles, de forme oblongue (environ 20 mm sur 9 mm), de couleur blanche à blanc cassé, avec la mention « ENZ » imprimée sur une face.
- Chaque boîte contient 112 capsules molles dans 4 pochettes sous plaquettes thermoformées de 28 capsules molles chacune.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
PAYS-BAS

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 236 080300

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma a/s
Taani
Tel: +45 4343 0355

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 02 921381

Lietuva

Astellas Pharma a/s
Danija
Tel: +45 4343 0355

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V.Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 447184

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: + 40 (0)21 361 04 95 /96 /92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 386 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.,
Tel: + 421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: + 30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

Tel: +46 (0)40-650 15 00

Latvija

Astellas Pharma a/s

Danija

Tel: +45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

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

Notice : Information du patient

Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé
Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé
enzalutamide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Xtandi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xtandi
3. Comment prendre Xtandi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xtandi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xtandi et dans quel cas est-il utilisé

Xtandi contient une substance active appelée enzalutamide. Xtandi est utilisé chez les hommes adultes pour traiter le cancer de la prostate qui s'est disséminé dans d'autres parties du corps.

Comment Xtandi fonctionne-t-il

Xtandi est un médicament qui fonctionne en bloquant l'activité d'hormones appelées androgènes (tels que la testostérone). En bloquant les androgènes, l'enzalutamide empêche les cellules cancéreuses prostatiques de croître et de se diviser.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xtandi

Ne prenez jamais Xtandi :

- Si vous êtes allergique à l'enzalutamide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être (voir la rubrique « Grossesse, allaitement et fertilité »)

Avertissements et précautions

Convulsions

Des cas de convulsions ont été rapportés chez 5 personnes sur 1 000 prenant Xtandi et chez moins de 1 personne sur 1 000 recevant le placebo (voir également le paragraphe « Autres médicaments et Xtandi » ci-dessous ainsi que la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Les risques de convulsions sont plus élevés dans les situations suivantes :

- si vous avez déjà eu des crises de convulsions
- si vous avez présenté une grave blessure à la tête ou avez des antécédents de traumatisme crânien
- si vous avez présenté certains types d'accident vasculaire cérébral (AVC)
- si vous avez des antécédents de tumeur au cerveau ou un cancer qui s'est propagé au niveau du cerveau
- si vous consommez régulièrement ou ponctuellement de grandes quantités d'alcool
- si vous prenez un médicament susceptible de provoquer des convulsions ou d'augmenter le risque de convulsions (voir le paragraphe « Autres médicaments et Xtandi » ci-dessous)

En cas d'apparition de convulsions au cours du traitement :
Consultez votre médecin sans attendre. Votre médecin pourra décider d'arrêter votre traitement par Xtandi.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Un effet indésirable réversible rare impliquant le cerveau, le SEPR a été rapporté chez des patients traités par Xtandi. Si vous avez des convulsions, mal à la tête, une confusion, une cécité ou d'autres troubles de la vision, consultez votre médecin dès que possible. (Voir également la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Xtandi :

- si vous prenez des médicaments anticoagulants (ex : warfarine, acénocoumarol)
- si vous êtes traité par chimiothérapie à base de docétaxel
- si vous souffrez de troubles du foie
- si vous souffrez de troubles des reins

Prévenez votre médecin si vous présentez une des situations suivantes :

Maladies cardiaques ou vasculaires, y compris des troubles de rythme du cœur (arythmie), ou si vous recevez des médicaments pour traiter ces maladies. Le risque de troubles du rythme cardiaque peut être augmenté lorsque vous prenez Xtandi.

Si vous êtes allergique à l'enzalutamide, celui-ci pourrait provoquer un gonflement de la langue, des lèvres ou de la gorge. Si vous êtes allergique à l'enzalutamide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, ne prenez pas Xtandi.

Si l'un de ces cas vous concerne ou en cas de doute, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

Autres médicaments et Xtandi

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devez connaître le nom des médicaments que vous prenez. Conservez une liste de ces médicaments et montrez-la à votre médecin lorsqu'un nouveau médicament vous est prescrit. Ne prenez pas de nouveaux médicaments et n'arrêtez pas de prendre vos médicaments avant d'en avoir parlé avec le médecin qui vous a prescrit Xtandi.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, informez-en votre médecin. Lorsqu'ils sont pris en même temps que Xtandi, ces médicaments sont susceptibles d'augmenter le risque de convulsions :

- certains médicaments contre l'asthme ou d'autres maladies respiratoires (ex : aminophylline, théophylline)
- médicaments pour traiter certains troubles psychiatriques tels que la dépression et la schizophrénie (ex : clozapine, olanzapine, rispéridone, ziprasidone, bupropion, lithium, chlorpromazine, mésoridazine, thioridazine, amitriptyline, désipramine, doxépine, imipramine, maprotiline, mirtazapine)
- certains médicaments contre la douleur (ex : péthidine).

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, informez-en votre médecin. Ces médicaments pourraient influencer l'effet d'enzalutamide ou l'enzalutamide pourrait influencer l'effet de ces médicaments.

Cette précaution s'applique, entre autres, pour certains médicaments utilisés pour :

- faire baisser le cholestérol (ex : gemfibrozil, atorvastatine, simvastatine)
- traiter la douleur (ex : fentanyl, tramadol)
- traiter le cancer (ex : cabazitaxel)
- traiter l'épilepsie (ex : carbamazépine, clonazépam, phénytoïne, primidone, acide valproïque)
- traiter certains troubles psychiatriques tels qu'une anxiété sévère ou une schizophrénie (ex : diazépam,

- midazolam, halopéridol)
- traiter les troubles du sommeil (ex : zolpidem)
- traiter des troubles cardiaques ou faire baisser la tension artérielle (ex : bisoprolol, digoxine, diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, propranolol, vérapamil)
- traiter des maladies graves liées à des inflammations (ex : dexaméthasone, prednisolone)
- traiter l'infection par le VIH (ex : indinavir, ritonavir)
- traiter des infections bactériennes (ex : clarithromycine, doxycycline)
- traiter des troubles thyroïdiens (ex : lévothyroxine)
- traiter la goutte (ex : colchicine)
- prévenir des troubles cardiaques et des accidents vasculaires cérébraux (étexilate de dabigatran)

Xtandi peut interagir avec d'autres médicaments utilisés pour traiter les troubles de rythme cardiaque (par exemple quinidine, procainamide, amiodarone et sotalol) ou peut augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque lorsqu'il est pris avec d'autres médicaments (par exemple la méthadone (utilisé comme antidouleur et lors de cures de désintoxication d'une addiction aux opiacés), la moxifloxacine (un antibiotique), les antipsychotiques utilisés pour les maladies mentales graves).

Si vous prenez l'un des médicaments listés ci-dessus, informez-en votre médecin. Il est possible que la dose de Xtandi ou des autres médicaments que vous prenez doive être modifiée.

Grossesse, allaitement et fertilité

- **Xtandi ne doit pas être utilisé chez la femme.** Il se peut que ce médicament soit nocif pour l'enfant à naître ou qu'il puisse causer un avortement spontané s'il est pris pendant la grossesse. Il ne doit donc pas être utilisé par les femmes enceintes, susceptibles d'être enceintes ou qui allaitent.
- Il est possible que ce médicament ait un effet sur la fécondité masculine.
- Si vous avez des rapports sexuels avec une femme susceptible de tomber enceinte, utilisez un préservatif ainsi qu'une autre méthode de contraception efficace pendant tout le traitement par ce médicament et pendant les trois mois suivant la fin du traitement. Si vous avez des rapports sexuels avec une femme enceinte, utilisez un préservatif pour protéger l'enfant à naître.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament a un effet modéré sur votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser certains outils ou machines, les convulsions faisant partie des effets secondaires de Xtandi. Si vous êtes plus à risque de convulsions (voir la rubrique 2 « Avertissements et précautions »), parlez-en avec votre médecin.

3. Comment prendre Xtandi

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est de 160 mg (quatre comprimés pelliculés de 40 mg ou deux comprimés pelliculés de 80 mg) à prendre tous les jours à la même heure en une seule fois.

Prise du médicament

- Avalez les comprimés entiers avec de l'eau.
- Ne mâchez pas ou ne dissolvez pas les comprimés avant de les avaler.
- Xtandi peut être pris avec ou sans nourriture.

Votre médecin peut également vous prescrire d'autres médicaments pendant votre traitement par Xtandi.

Si vous avez pris plus de Xtandi que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que le nombre prescrit, arrêtez de prendre Xtandi et contactez votre médecin. Vous pourriez être exposé à un risque accru de convulsions ou à d'autres effets indésirables.

Si vous oubliez de prendre Xtandi

- Si vous oubliez de prendre Xtandi à l'heure habituelle, prenez votre dose habituelle dès que vous y

- pensez.
- Si vous oubliez de prendre Xtandi pendant toute une journée, prenez votre dose habituelle le jour suivant.
- Si vous oubliez de prendre Xtandi pendant plus d'une journée, contactez immédiatement votre médecin.
- **Ne prenez pas de dose double** pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Xtandi

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, sauf si cela vous est demandé par votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Convulsions

Des cas de convulsions ont été rapportés chez 5 personnes sur 1 000 prenant Xtandi et chez moins de 1 personne sur 1 000 recevant le placebo.

Le risque de convulsions est plus élevé si vous dépassez la dose recommandée, si vous prenez certains autres médicaments ou si vous êtes plus à risque que les autres personnes d'avoir des convulsions (voir la rubrique 2).

En cas de convulsions, consultez votre médecin dès que possible. Votre médecin pourra décider d'arrêter votre traitement par Xtandi.

Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR)

Un effet indésirable réversible rare impliquant le cerveau, le SEPR a été rapporté (susceptibles de survenir chez une personne sur 1000, au plus) chez des patients traités par Xtandi. Si vous avez des convulsions, mal à la tête, une confusion, une cécité ou d'autres troubles de la vision, consultez votre médecin dès que possible.

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquents (susceptibles de survenir chez plus d'une personne sur 10)

Fatigue, maux de tête, bouffées de chaleur, tension artérielle élevée

Fréquents (susceptibles de survenir chez une personne sur 10)

Chutes, fractures osseuses, anxiété, sécheresse cutanée, démangeaisons, troubles de la mémoire, développement de la poitrine chez les hommes (gynécomastie), symptômes du syndrome des jambes sans repos (un besoin incontrôlable de bouger une partie du corps, généralement les jambes), diminution de la concentration, pertes de mémoire

Peu fréquents (susceptibles de survenir chez une personne sur 100)

Hallucinations, difficulté à penser de façon claire, faible quantité de globules blancs

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Douleur musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur dorsale, modifications de l'ECG (allongement de l'intervalle QT), maux d'estomac dont des nausées, rash, vomissements, gonflement des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, diminution du nombre de plaquettes sanguines (ce qui augmente le risque de saignement ou d'écchymose), diarrhée

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xtandi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la pochette en carton et l'étui après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xtandi

La substance active est l'enzalutamide.

Chaque comprimé pelliculé de 40 mg de Xtandi contient 40 mg d'enzalutamide.

Chaque comprimé pelliculé de 80 mg de Xtandi contient 80 mg d'enzalutamide.

Les autres composants des comprimés pelliculés sont :

- Noyau du comprimé : succinate d'acétate d'hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.
- Pelliculage : hypromellose, talc, macrogol 8000, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (moins de 23 mg) par comprimé pelliculé, c'est-à-dire pratiquement « sans sodium ».

Comment se présente Xtandi et contenu de l'emballage extérieur

Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé se présente sous forme de comprimés pelliculés jaunes, ronds, comportant la mention « E 40 » gravée. Chaque boîte contient 112 comprimés dans 4 pochettes sous plaquettes de 28 comprimés chacune.

Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé se présente sous forme de comprimés pelliculés jaunes, ovales, comportant la mention « E 80 » gravée. Chaque boîte contient 56 comprimés dans 4 pochettes sous plaquettes de 14 comprimés chacune.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
PAYS-BAS

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: + 359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 236 080300

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma a/s
Taani
Tel: +45 4343 0355

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: + 39 02 921381

Lietuva

Astellas Pharma a/s
Danija
Tel: +45 4343 0355

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V.Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 447184

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: + 40 (0)21 361 04 95 /96 /92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 386 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.,
Tel: + 421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: + 30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

Tel: +46 (0)40-650 15 00

Latvija

Astellas Pharma a/s

Danija

Tel: +45 4343 0355

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.

Tel: + 44 (0)203 379 8700

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

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