

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **Xtandi**^{MD}

Capsules d'enzalutamide
40 mg

Antiandrogène (L02BB04)

Astellas Pharma Canada, Inc.
Markham (ON)
L3R 0B8

^{MD}Marque déposée

N° de contrôle : 205220

Date d'approbation initiale :
28 mai 2013

Date de révision : 28 juillet 2017

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	23
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	39
TOXICOLOGIE	44
RÉFÉRENCES	47
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	48

Xtandi^{MD}

Capsules d'enzalutamide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
orale	Capsules de gélatine molle à 40 mg	sorbitol <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, Composition et Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Xtandi^{MD} (capsules d'enzalutamide) est indiqué dans un contexte de castration médicale ou chirurgicale pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) chez les patients qui :

- n'ont jamais reçu de chimiothérapie et sont asymptomatiques ou légèrement symptomatiques après échec d'un traitement antiandrogénique.
- ont reçu un traitement par le docétaxel.

Gériatrie (≥ 65 ans) : aucune différence globale n'a été observée quant à l'innocuité et l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes lors d'études cliniques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Pédiatrie (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de l'enzalutamide n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui sont hypersensibles à l'enzalutamide ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou à un élément de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION et CONDITIONNEMENT** de cette monographie.
- Femmes enceintes ou qui pourraient le devenir, ou qui allaitent.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Xtandi (capsules d'enzalutamide) ne doit être prescrit que par un professionnel de la santé autorisé qui est expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate et dans l'usage d'endocrinothérapies antinéoplasiques.

Les événements indésirables suivants sont cliniquement significatifs :

- Convulsions (voir la section **Systeme nerveux** ci-dessous).
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (voir la section **Systeme nerveux** ci-dessous).

Généralités

Xtandi contient du sorbitol (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**). Les patients qui présentent des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre Xtandi.

L'enzalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur modéré du CYP2C9 et du CYP2C19. Les médicaments à indice thérapeutique étroit qui sont des substrats du CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 doivent être évités, car leur administration conjointement avec Xtandi peut diminuer leur exposition. Si la co-administration ne peut pas être évitée, il pourrait s'avérer nécessaire d'ajuster la dose pour maintenir les concentrations plasmatiques thérapeutiques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

L'enzalutamide est métabolisé par le CYP2C8. L'administration de Xtandi conjointement avec de puissants inhibiteurs du CYP2C8 doit être évitée. S'il est nécessaire d'administrer aux patients un puissant inhibiteur du CYP2C8, la dose de Xtandi doit être réduite à 80 mg, une fois par jour (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Carcinogénèse et mutagénèse

L'enzalutamide n'a pas fait l'objet d'études de carcinogénicité. Dans une série de tests standard de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*, l'enzalutamide n'a présenté aucun potentiel génotoxique. Un métabolite inactif (M1) a présenté un potentiel génotoxique lors d'un test de génotoxicité *in vitro*

chez des mammifères, mais uniquement à des concentrations ayant déclenché une cytotoxicité importante (voir **TOXICOLOGIE, Carcinogénèse et génotoxicité**).

Cardiovasculaire

Les patients qui souffrent d'une maladie cardiovasculaire cliniquement significative, y compris un récent infarctus du myocarde (au cours des 6 derniers mois) ou une angine de poitrine instable (au cours des 3 derniers mois), une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon les critères de la New York Heart Association (NYHA), sauf si la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était supérieure ou égale à 45 %, une bradycardie ou une hypertension non contrôlée (tension artérielle systolique au repos ≥ 180 mm Hg et/ou tension artérielle diastolique ≥ 110 mm Hg), ont été exclus des deux essais cliniques de phase 3 (AFFIRM, PREVAIL; voir **ESSAIS CLINIQUES**). L'innocuité de Xtandi n'a donc pas été établie chez ces patients.

Allongement de l'intervalle QTc : Dans le cadre de l'essai AFFIRM, Xtandi a été associé à un allongement de l'intervalle QTc de 3,0 à 6,5 msec (variation moyenne par rapport à la valeur de référence, ajustée en fonction du placebo) pendant les semaines 5 à 25 du traitement lors de son administration aux patients souffrant d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) pour qui des ECG ont été enregistrés avant la dose (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**). Lors de l'essai PREVAIL, la plus forte augmentation moyenne par rapport à la valeur de référence ajustée en fonction du placebo était de 3,4 msec observée à la semaine 37. Ces observations doivent entrer en ligne de compte lors de décisions cliniques concernant la prescription de Xtandi à des patients ayant des antécédents avérés d'allongement du QT, de facteurs de risque de torsade de pointes (p. ex. l'hypokaliémie) ou chez les patients qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT, Médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT/QTc**).

Hypertension : Xtandi a été associé à une augmentation de la tension systolique et diastolique ainsi qu'à l'augmentation du risque d'hypertension ou à l'aggravation d'une hypertension préexistante lors de son administration aux patients dans le cadre des deux essais cliniques de phase 3 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Tension artérielle**). L'incidence globale de tous les événements liés à une hypertension artérielle était plus élevée dans le groupe sous Xtandi que dans le groupe sous placebo (11,0 % versus 4,3 %). Les épisodes d'hypertension artérielle ont entraîné dans de rares cas l'arrêt du traitement ou une modification de la posologie et n'étaient généralement pas associés à des séquelles cardiovasculaires importantes. Cependant, chez près de 75 % des patients présentant cet effet indésirable, il a fallu instaurer un nouveau traitement antihypertenseur ou augmenter la dose du traitement antérieur.

On doit mesurer la tension artérielle au départ du traitement, et régulièrement pendant le traitement. L'hypertension liée au traitement doit être traitée de façon appropriée.

Système immunitaire

Avec l'enzalutamide, on a également observé des réactions d'hypersensibilité qui se manifestent

par des symptômes comprenant par exemple un œdème à la langue, aux lèvres et au pharynx (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables au médicament après la commercialisation**).

Musculosquelettique

Xtandi est indiqué pour le traitement des patients qui ont subi une castration chimique en prenant un analogue de la GnRH ou qui ont subi une castration chirurgicale. Lors des deux essais cliniques de phase 3 (voir **ESSAIS CLINIQUES**), aucune évaluation de la densité minérale osseuse n'a été menée. Une fréquence plus élevée de fractures osseuses non pathologiques a été signalée chez les patients traités avec Xtandi par rapport à ceux qui ont reçu le placebo (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Chutes et blessures liées aux chutes : Au cours des deux essais cliniques de phase 3, des événements indésirables de chutes ont été signalés chez 8,8 % des patients traités par Xtandi et chez 4,0 % des patients qui ont reçu le placebo. Une chute de grade 3 ou plus a été signalée chez 1 % des patients traités par Xtandi et chez 0,5 % des patients du groupe placebo. Des fractures non pathologiques associées aux chutes ont été signalées chez 2,9 % des patients traités par Xtandi et chez 0,9 % des patients du groupe placebo. De plus, des blessures liées aux chutes ont été signalées à une plus grande fréquence dans le groupe sous Xtandi que dans le groupe placebo (2,4 % versus 1,0 %), et comprenaient une contusion, une excoriation, un traumatisme crânien, des lésions articulaires, une laceration, un hématome périorbitaire et des blessures musculosquelettiques. Des symptômes neurologiques concomitants, tels que vertiges ou syncopes, ont été rarement signalés comme effet indésirable lié à une chute.

Système nerveux

Xtandi est associé à des effets indésirables neuropsychiatriques, notamment les convulsions, les troubles de la mémoire et les hallucinations.

Convulsions : Les patients qui présentent des antécédents de convulsions ou de toute condition qui peut prédisposer à des convulsions, y compris un traumatisme cérébral accompagné d'une perte de connaissance, un accident ischémique transitoire au cours des 12 derniers mois, un accident vasculaire cérébral, des métastases au cerveau et une malformation artérioveineuse cérébrale, ont été, en règle générale, exclus des deux essais cliniques de phase 3. L'essai AFFIRM a exclu l'utilisation de médicaments concomitants susceptibles d'abaisser le seuil de convulsions tandis que l'essai PREVAIL a autorisé l'emploi de ces médicaments.

Des données provenant des études *in vitro* montrent que l'enzalutamide et son métabolite actif (M2) traversent la barrière hématoencéphalique, se lient au canal chlorure commandé par l'acide gamma-aminobutyrique et inhibent l'activité de celui-ci (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie animale**).

La dose de Xtandi peut être un prédicteur de convulsions chez les humains. Le risque de convulsions augmente à des doses quotidiennes supérieures à 160 mg. Lors d'une étude à doses croissantes impliquant 140 patients, aucune convulsion n'a été constatée à des doses

quotidiennes de 240 mg ou inférieures à celles-ci, tandis que trois convulsions ont été signalées à des doses de 360, 480 et 600 mg par jour respectivement.

Lors de l'essai AFFIRM (voir **ESSAIS CLINIQUES**), qui regroupait des patients ayant reçu antérieurement du docétaxel, 7 patients (0,9 %) sur 800 traités par Xtandi à 160 mg une fois par jour ont subi une convulsion, tandis que les patients traités par placebo n'ont subi aucune convulsion. Dans l'essai PREVAIL, 1 patient n'ayant jamais reçu de chimiothérapie sur 871 (0,1 %) patients traités par Xtandi à raison de 160 mg une fois par jour, et 1 patient sur 844 (0,1 %) patients traités par un placebo ont chacun présenté une convulsion. Dans la population intégrée de patients soumis à l'évaluation de l'innocuité qui avaient reçu une dose de 160 mg une fois par jour, l'incidence de convulsions était de 0,6 % (14/2415). Le traitement des patients qui avaient subi des convulsions a été terminé et les convulsions ont disparu.

Lors d'un essai à groupe unique, de phase 4, visant à évaluer la fréquence des convulsions chez les patients présentant des facteurs prédisposants, 8 patients (2,2 %) sur les 366 traités par Xtandi (160 mg par jour) ont présenté des crises convulsives. La durée médiane du traitement était de 9,3 mois. Xtandi doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de crises convulsives ou d'autres facteurs de risque prédisposant aux convulsions. Le traitement par Xtandi doit être arrêté définitivement chez les patients qui présentent une crise convulsive pendant le traitement.

Déficience mentale : Dans le cadre des deux essais cliniques de phase 3, les événements indésirables combinés d'amnésie, de déficit cognitif, de trouble de l'attention, de trouble de la mémoire et le terme connexe « démence » ont été signalés plus fréquemment chez les patients traités par Xtandi que chez ceux qui ont reçu le placebo (5,1 % versus 1,6 %).

Les patients doivent être informés du risque d'entreprendre toute activité dans laquelle une déficience mentale ou une perte soudaine de connaissance pourrait causer un préjudice grave à eux-mêmes ou à autrui.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible : On a signalé des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) chez les patients traités par Xtandi. Le SEPR est un trouble neurologique rare et réversible qui peut se caractériser par des symptômes évoluant rapidement tels que convulsions, céphalées, altération de la conscience (entre autres confusion, somnolence, léthargie, encéphalopathie ou coma), cécité et autres troubles visuels et neurologiques, avec ou sans hypertension associée. Un diagnostic de SEPR nécessite une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence une imagerie par résonance magnétique (IRM). On recommande de cesser le traitement par Xtandi chez les patients présentant un SEPR.

Fonction sexuelle/reproduction

On ignore si l'enzalutamide ou ses métabolites sont présents dans le sperme. Le patient doit porter un préservatif s'il a des rapports sexuels avec une femme enceinte. Si le patient a des rapports sexuels avec une femme qui peut devenir enceinte, il est recommandé de porter un préservatif conjointement avec une autre méthode contraceptive efficace. Il est recommandé de suivre ces méthodes durant le traitement avec Xtandi et pendant trois mois après l'arrêt du

traitement.

Des études sur les animaux ont démontré que l'enzalutamide avait un effet sur les organes reproducteurs chez le rat et le chien (voir **TOXICOLOGIE**). Compte tenu des conséquences pharmacologiques de l'inhibition des récepteurs des androgènes, un effet sur la fertilité masculine humaine ne peut être exclu.

Populations particulières

Femmes enceintes : Des études sur les animaux ont démontré que l'enzalutamide peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse (voir **TOXICOLOGIE**). Les femmes enceintes qui ont pris Xtandi doivent être informées des risques possibles pour le développement embryon-fœtal et du risque de perte de grossesse. Il n'existe aucune donnée humaine sur l'emploi de l'enzalutamide chez les femmes enceintes. Compte tenu des conséquences pharmacologiques de l'inhibition des récepteurs des androgènes, il est prévu que l'emploi de l'enzalutamide par la mère produira des fluctuations hormonales qui peuvent affecter le développement du fœtus.

Xtandi n'est pas indiqué chez les femmes. Xtandi est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir (voir **CONTRE-INDICATIONS; TOXICOLOGIE**). Si ce médicament est administré au cours de la grossesse, ou si une grossesse survient pendant l'administration de ce médicament, il faut évaluer chez la patiente les dangers possibles encourus par le fœtus.

Femmes allaitantes : Xtandi n'est pas indiqué chez les femmes et est contre-indiqué chez les femmes allaitantes. On ignore si l'enzalutamide ou ses métabolites sont présents dans le lait maternel humain. Chez le rat, l'enzalutamide et/ou ses métabolites sont sécrétés dans le lait (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique non clinique**).

Gériatrie (≥ 65 ans) : Parmi les 1671 patients ayant participé aux deux essais cliniques de phase 3 (AFFIRM et PREVAIL) qui ont reçu Xtandi, 75 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans, et 31 % étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune différence globale n'a été observée quant à l'innocuité et l'efficacité entre les patients âgés et les patients plus jeunes lors d'études cliniques. Néanmoins, une fréquence accrue d'interruption posologique, de réduction de la dose et d'arrêt de traitement a été observée chez les patients plus âgés (≥ 65 ans) et on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande vulnérabilité chez certains patients âgés.

Pédiatrie (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de Xtandi n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Insuffisants hépatiques : une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (classe A, B ou C de Child-Pugh) n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'enzalutamide (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**). Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) au départ ont été exclus des essais cliniques AFFIRM et PREVAIL.

Insuffisants rénaux : une insuffisance rénale légère ou modérée (valeur de la clairance de la créatinine (CrCL) calculée à ≥ 30 ml/min) n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'enzalutamide (sur la base de l'analyse de pharmacocinétique de la population). L'effet d'une insuffisance rénale grave sur la pharmacocinétique de l'enzalutamide n'a pas fait l'objet de recherche. La prudence est de mise chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale grave ou d'une insuffisance rénale au stade ultime (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Surveillance et essais de laboratoire

Il faut surveiller les paramètres cliniques et de laboratoire conformément à la pratique normale. On doit mesurer la tension artérielle au départ du traitement, et régulièrement pendant le traitement.

On doit envisager de surveiller l'ECG et les taux d'électrolytes sériques au départ du traitement et pendant le traitement chez les patients qui risquent de développer une anomalie électrolytique et un allongement de l'intervalle QTc.

L'enzalutamide est un inducteur modéré du CYP2C9. Si Xtandi est administré conjointement avec un anticoagulant qui est métabolisé par le CYP2C9 (p. ex. la warfarine ou l'acénocoumarol), il est conseillé d'obtenir des mesures supplémentaires du rapport international normalisé (RIN).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables (EI) étaient définis comme des réactions indésirables apparues en cours de traitement si la fréquence des EI dans le groupe Xtandi était plus élevée que celle observée chez les patients sous placebo et si les différences de traitement ont été maintenues lorsque la fréquence des événements indésirables a été ajustée par 100 années-patients d'exposition.

Au cours des deux essais cliniques de phase 3, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) observés lors du traitement par Xtandi étaient la fatigue/l'asthénie (48,7 %), les bouffées de chaleur (19,1 %), les maux de tête (11,5 %) et l'hypertension (10,5 %). Le taux d'incidents indésirables graves était de 36,0 % pour Xtandi et de 30,9 % pour le placebo. Les patients traités par Xtandi ont obtenu une plus forte incidence d'effets indésirables de grade 3 ou plus (toutes causes confondues) que les patients traités par placebo (46,7 % versus 42,6 %). Des effets indésirables comme raison principale de l'abandon du traitement ont été signalés chez 7,1 % des patients traités par Xtandi et chez 7,4 % des patients sous placebo.

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux de réactions indésirables qui sont observés risquent de ne pas correspondre aux taux notés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements quant aux effets indésirables d'un médicament observés lors d'essais cliniques sont utiles pour identifier les réactions secondaires associées à la prise de médicaments et pour avoir une approximation de leurs taux.

Étude PREVAIL : Patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et dont la maladie a progressé après un traitement antiandrogénique

Dans l'essai PREVAIL regroupant des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique qui a progressé après un traitement par un analogue de la GnRH ou après une orchidectomie bilatérale sans avoir reçu antérieurement une chimiothérapie cytotoxique, Xtandi a été administré à une dose de 160 mg par jour (N = 871) comparativement à un placebo (N = 844). La durée médiane du traitement était de 17,5 mois avec Xtandi, tandis qu'elle était de 4,6 mois avec le placebo. Tous les patients ont poursuivi leur traitement par un analogue de la GnRH ou avaient subi une orchidectomie bilatérale. Les patients pouvaient, sans y être tenus, continuer ou commencer à prendre des corticostéroïdes (p. ex. la prednisone) (la dose maximale quotidienne autorisée était de 10 mg de prednisone ou d'un agent équivalent).

Le tableau 1 présente les réactions indésirables survenues dans une proportion de $\geq 2\%$ chez les patients randomisés pour recevoir Xtandi lors de l'étude PREVAIL.

Tableau 1 : Réactions indésirables* survenues dans une proportion de $\geq 2\%$ des patients randomisés pour recevoir Xtandi lors de l'étude PREVAIL				
Classe par système et organe/terme préféré par le MedDRA v16.0	Xtandi N = 871		Placebo N = 844	
	Tous les grades (%)	Grade 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3-4 (%)
Malaises généraux et problèmes au point d'administration				
États asthéniques ^a	409 (47,0%)	30 (3,4 %)	280 (33,2 %)	24 (2,8 %)
Maladie pseudogrippale	21 (2,4 %)	0 (0,0 %)	12 (1,4 %)	0 (0,0 %)
Troubles vasculaires				
Bouffées de chaleur	157 (18,0%)	1 (0,1 %)	66 (7,8 %)	0
Hypertension	124 (14,2%)	63 (7,2 %)	35 (4,1 %)	19 (2,3 %)
Troubles du système nerveux				
Troubles de déficience mentale ^b	52 (6,0 %)	0	13 (1,5 %)	2 (0,2 %)
Syndrome des jambes sans repos	18 (2,1 %)	1 (0,1 %)	3 (0,4 %)	0
Somnolence	19 (2,2 %)	0 (0,0 %)	6 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Blessure, empoisonnement et complications procédurales				
Contusion	26 (3,0 %)	0 (0,0 %)	10 (1,2 %)	0 (0,0 %)
Chute	111 (12,7 %)	14 (1,6 %)	45 (5,3 %)	6 (0,7 %)
Fracture non pathologique	68 (7,8 %)	18 (2,1 %)	25 (3,0 %)	9 (1,1 %)
Système reproducteur et trouble mammaire				
Gynécomastie	30 (3,4 %)	0	12 (1,4 %)	0
Troubles auditifs et labyrinthiques				
Vertige	24 (2,8 %)	1 (0,1 %)	7 (0,8 %)	0 (0,0 %)
Infections et infestations				
Zona	19 (2,2 %)	0 (0,0 %)	3 (0,4 %)	1 (0,1 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Épistaxis	24 (2,8 %)	0 (0,0 %)	11 (1,3 %)	1 (0,1 %)

* Les événements indésirables (EI) ont été considérés comme des réactions indésirables si la fréquence des EI chez les patients traités par Xtandi était plus élevée que chez ceux qui ont reçu le placebo, et si les différences de traitement ont été maintenues lorsque la fréquence des événements a été ajustée par 100 années-patients d'exposition.

a Inclut l'asthénie et la fatigue.

b Inclut l'amnésie, le trouble de la mémoire, le déficit cognitif et le trouble de l'attention.

Étude AFFIRM : Patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration après une chimiothérapie

Lors de l'essai AFFIRM mené auprès de patients qui souffrent de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, qui ont été traités par un analogue de la GnRH ou ont déjà subi une castration chirurgicale et qui ont déjà été traités avec le docétaxel, Xtandi a été administré à une dose quotidienne de 160 mg (N = 800) versus le placebo (N = 399). La durée moyenne de traitement par Xtandi était de 8,3 mois, tandis que celle par placebo était de 3,0 mois. Les patients pouvaient, sans y être tenus, continuer ou commencer à prendre des corticostéroïdes (p. ex. la prednisone).

Le tableau 2 présente les réactions indésirables survenues dans une proportion de ≥ 2 % des patients randomisés pour recevoir de Xtandi lors de l'étude AFFIRM.

Tableau 2 : Réactions indésirables* survenues dans une proportion de ≥ 2 % des patients randomisés pour recevoir Xtandi dans l'étude AFFIRM				
Classe par système et organe/terme préféré par le MedDRA v11.0	Xtandi N = 800		Placebo N = 399	
	Tous les grades (%)	Grade 3 § (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 § (%)
Malaises généraux et problèmes au point d'administration				
Fatigue	269 (33,6 %)	50 (6,3 %)	116 (29,1 %)	29 (7,3 %)
Blessure, empoisonnement et complications procédurales				
Chute	32 (4,0 %)	2 (0,3 %)	5 (1,3 %)	0
Troubles du système nerveux				
Mal de tête	93 (11,6 %)	6 (0,8 %)	22 (5,5 %)	0
Troubles psychiatriques				
Anxiété	51 (6,4 %)	2 (0,3 %)	16 (4,0 %)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Peau sèche	28 (3,5 %)	0	5 (1,3 %)	0
Prurit	29 (3,6 %)	0	5 (1,3 %)	0
Troubles vasculaires				
Bouffée de chaleur	162 (20,3 %)	0	41 (10,3 %)	0
Hypertension	49 (6,1 %)	16 (2,0 %)	11 (2,8 %)	5 (1,3 %)

§ Aucun incident de grade 4 ou 5 n'a été observé

* Les événements indésirables (EI) ont été considérés comme des réactions indésirables si la fréquence des EI chez les patients traités par Xtandi était plus élevée que chez ceux qui ont reçu le placebo, et si les différences de traitement ont été maintenues lorsque la fréquence des événements a été ajustée en fonction des années-patients d'exposition.

Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques, à une moindre fréquence (< 2 %)

Dans les deux essais cliniques de phase 3, les réactions indésirables suivantes observées à une moindre fréquence (< 2 %) et des réactions indésirables cliniquement significatives ont été signalées à une fréquence plus élevée chez les patients traités par Xtandi.

Troubles psychiatriques : hallucinations (0,8 %, y compris hallucinations, hallucinations tactiles et hallucinations visuelles).

Infections et infestations : infections et septicémie avec issue fatale (0,5 %)

Troubles du système nerveux : convulsions (0,5 %)

Troubles gastro-intestinaux : saignements gastro-intestinaux (0,8 %)

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Les tableaux 3 et 4 présentent les valeurs de laboratoire d'intérêt tirées des deux essais de phase 3, contrôlés par placebo.

Tableau 3 : Sélection d'anomalies de laboratoire chez les patients recevant Xtandi dans le cadre de l'étude de phase 3 PREVAIL				
Paramètre	Xtandi N = 871		Placebo N = 844	
	Tous les grades N (%)	Grade 3-4 N (%)	Tous les grades N (%)	Grade 3-4 N (%)
Paramètres hématologiques				
Neutrophiles (faible numération)	122 (14,0 %)	9 (1,0 %)	47 (5,6 %)	6 (0,7 %)
Paramètres chimiques				
AST	129 (14,8 %)	3 (0,3 %)	177 (21,0 %)	0 (0,0 %)
ALT	93 (10,7 %)	2 (0,2 %)	132 (15,6 %)	0 (0,0 %)
Bilirubine	28 (3,2 %)	0 (0,0 %)	13 (1,5 %)	0 (0,0 %)

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase

Tableau 4 : Sélection d'anomalies de laboratoire chez les patients recevant Xtandi dans le cadre de l'étude de phase 3 AFFIRM				
Paramètre	Xtandi N = 800		Placebo N = 399	
	Tous les grades N (%)	Grade 3-4 N (%)	Tous les grades N (%)	Grade 3-4 N (%)
Paramètres hématologiques				
Neutrophiles (faible numération)	121 (15,1 %)	9 (1,1 %)	25 (6,3 %)	0 (0,0 %)
Paramètres chimiques				
AST	181 (22,6 %)	3 (0,4 %)	149 (37,3 %)	4 (1,0 %)
ALT	81 (10,2 %)	2 (0,3 %)	71 (17,8 %)	2 (0,5 %)
Bilirubine	23 (2,9 %)	2 (0,3 %)	7 (1,8 %)	0 (0,0 %)

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase

Réactions indésirables au médicament après la commercialisation

Les réactions indésirables suivantes ont été identifiées durant la période d'utilisation qui a suivi l'homologation de Xtandi. Étant donné que les événements post-commercialisation sont signalés volontairement à partir d'une population d'une taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, nausées, vomissements

Troubles immuns : œdème à la langue, aux lèvres et au pharynx

Troubles du système nerveux : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption cutanée

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'enzalutamide est un substrat du CYP2C8 et, dans une moindre mesure, du CYP3A4, qui jouent tous les deux un rôle dans la formation du métabolite actif N-desméthyl enzalutamide (M2). Les médicaments qui affectent le CYP2C8 et le CYP3A4 peuvent donc influencer sur le métabolisme de l'enzalutamide (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Interactions médicament-médicament

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

Inhibiteurs du CYP2C8 : après une administration orale de gemfibrozil, un puissant inhibiteur du CYP2C8 (600 mg deux fois par jour) à des volontaires de sexe masculin en bonne santé, la surface composite sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) de l'enzalutamide plus M2 a augmenté de 2,17 fois. L'administration de Xtandi conjointement avec les inhibiteurs du CYP2C8 (p. ex. gemfibrozil) est à éviter, si c'est possible, car cela peut augmenter l'exposition plasmatique de l'enzalutamide. S'il est nécessaire d'administrer aux patients un puissant inhibiteur du CYP2C8, il est recommandé d'ajuster la dose (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Inhibiteurs du CYP3A4 : après l'administration orale d'itraconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4 (200 mg une fois par jour), à des volontaires de sexe masculin en bonne santé, l'ASC de l'enzalutamide plus M2 a augmenté de 1,28 fois. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose lorsque Xtandi est administré conjointement avec des inhibiteurs du CYP3A4.

Inducteurs du CYP2C8 et du CYP3A4 : lors d'un essai clinique sur les interactions médicamenteuses mené auprès de volontaires en bonne santé, une dose orale simple de 160 mg de Xtandi a été administrée seule ou à la suite de doses orales multiples de rifampine à 600 mg une fois par jour (inducteur modéré du CYP2C8 et puissant inducteur du CYP3A4). La rifampine a entraîné une diminution de 37 % de l'ASC_{0-inf} de l'enzalutamide plus M2 mais n'a pas modifié la C_{max}. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose lorsque Xtandi est administré conjointement avec des inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4. Cependant, la prise concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 avec l'enzalutamide n'est pas recommandée.

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

Induction enzymatique : l'enzalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur modéré du CYP2C9 et CYP2C19. L'administration de Xtandi (160 mg une fois par jour) conjointement avec des doses orales simples de substrats des CYP sensibles chez des patients atteints d'un cancer de la prostate a entraîné une diminution de 86 % de l'ASC du midazolam (substrat du CYP3A4), une diminution de 56 % de l'ASC de la S-warfarine (substrat du CYP2C9), et une diminution de 70 % de l'ASC de l'oméprazole (substrat du CYP2C19). Une étude *in vitro* semble indiquer que le CYP2B6 et l'uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférase (UGT1A1 et UGT1A4) sont également induits par l'enzalutamide. Les médicaments à indice thérapeutique étroit qui sont des substrats du CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1

et UGT1A4 doivent être évités, car l'enzalutamide peut diminuer leur exposition. Ces substrats comprennent, sans toutefois s'y limiter :

- les analgésiques (p. ex. le fentanyl, le tramadol)
- les anticoagulants (p. ex. l'acénocoumarol, le dabigatran etexilate, la warfarine)
- les anti-épileptiques (p. ex. la phénobarbitone, la phénytoïne)
- les agents antigoutteux (p. ex. la colchicine)
- les antipsychotiques (p. ex. l'halopéridol)
- les benzodiazépines (p. ex. le diazépam, le midazolam)
- les bêtabloquants (p. ex. le bisoprolol, le propranolol)
- les inhibiteurs calciques (p. ex. le diltiazem, la félodipine, la nifédipine, la nicardipine, la nifédipine, le vérapamil)
- les corticostéroïdes (p. ex. la dexaméthasone, la prednisone)
- certains agents anti-cancéreux (p. ex. le cabazitaxel, l'irinotécan, le sunitinib)
- les antiviraux contre le VIH (p. ex. l'indinavir, le ritonavir)
- les immunomodulateurs (p. ex. la cyclosporine, le tacrolimus)
- les antibiotiques macrolides (p. ex. la clarithromycine)
- les statines métabolisées par le CYP3A4 (p. ex. l'atorvastatine, la simvastatine)
- les agents thyroïdiens (p. ex. la lévothyroxine)

Si la co-administration ne peut pas être évitée, il pourrait s'avérer nécessaire d'ajuster la dose pour maintenir les concentrations plasmatiques thérapeutiques. Si Xtandi est administré conjointement avec un anticoagulant métabolisé par le CYP2C9 (p. ex. la warfarine ou l'acénocoumarol), il est conseillé d'obtenir des mesures supplémentaires du rapport international normalisé (RIN).

Lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée auprès de patients atteints d'un cancer de la prostate (n = 14), une dose orale simple de 100 mg de caféine (substrat du CYP1A2) et de 30 mg de dextrométhorphan (substrat du CYP2D6) a été administrée avant l'enzalutamide et conjointement à celui-ci (après une dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide pendant au moins 49 jours). L'administration de Xtandi n'a pas entraîné de variation cliniquement significative de l'exposition aux substrats du CYP1A2 ou du CYP2D6.

Compte tenu de la longue demi-vie de l'enzalutamide (5,8 jours), les effets sur les enzymes peuvent perdurer pendant un mois ou plus après l'arrêt du traitement avec Xtandi.

Substrats du CYP2C8 : Xtandi (160 mg une fois par jour) n'a pas modifié de façon cliniquement importante l'ASC de la pioglitazone (substrat du CYP2C8) et il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose lorsqu'un substrat du CYP2C8 est administré conjointement avec Xtandi.

Substrats de la P-gp : *In vitro*, l'enzalutamide et le N-desméthyl enzalutamide (M2) sont des inducteurs et des inhibiteurs de la P-gp, un transporteur d'efflux, tandis que l'acide carboxylique (M1), un métabolite inactif, n'a pas d'incidence sur ce transporteur. L'effet de l'enzalutamide sur les substrats de la P-gp n'a pas été évalué *in vivo* et son effet en conditions d'utilisation clinique est inconnu. Les médicaments à indice thérapeutique étroit qui sont des substrats de la P-gp (p. ex. la colchicine, le dabigatran etexilate, la digoxine) doivent être utilisés avec prudence

lorsqu'ils sont administrés conjointement avec Xtandi, et il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose pour maintenir les concentrations plasmatiques thérapeutiques.

La BCRP, la MRP2, l'OAT1, l'OAT3, l'OCT1, l'OCT2, l'OATP1B1 et l'OATP1B3 : dans des études *in vitro*, l'enzalutamide et ses principaux métabolites sont des inhibiteurs de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et de la protéine associée à la résistance à des médicaments multiples 2 (MRP2). Les effets de l'enzalutamide sur les substrats de la BCRP et de la MRP2 n'ont pas été évalués *in vivo*. Xtandi pourrait accroître les concentrations plasmatiques de médicaments co-administrés qui sont des substrats de la BCRP ou de la MRP2. Les médicaments à indice thérapeutique étroit qui sont administrés par voie orale et qui sont des substrats de la BCRP ou de la MRP2 (p. ex. le méthotrexate) doivent donc être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont administrés conjointement avec Xtandi, et il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose pour maintenir les concentrations plasmatiques thérapeutiques.

Des données *in vitro* indiquent que l'enzalutamide et ses métabolites majeurs n'inhibent pas le transporteur d'anion organique 1 (OAT1) ou le transporteur de cation organique 2 (OCT2) à des concentrations cliniquement pertinentes. Sur la base de ces données *in vitro*, il est peu probable que l'enzalutamide inhibe l'OAT3, le polypeptide transporteur d'anion organique 1B1 (OATP1B1), l'OATP1B3 et l'OCT1 *in vivo*, mais la possibilité ne peut être exclue. L'enzalutamide pourrait donc modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de l'OATP1B1/3 (p. ex. les statines), de l'OAT3 (p. ex. le furosémide, le méthotrexate) et de l'OCT1 (p. ex. la metformine). Les effets de l'enzalutamide sur ces transporteurs n'ont pas été évalués *in vivo*.

Médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT/QTc

La prudence s'impose si Xtandi est administré conjointement avec des médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QTc, y compris les suivants, sans toutefois s'y limiter : les antiarythmiques de classe IA, IC et III; les antipsychotiques (p. ex. la chlorpromazine, le pimozide, l'halopéridol, le dropéridol, la ziprasidone); les antidépresseurs (p. ex. la fluoxétine, le citalopram, la venlafaxine et les antidépresseurs tricycliques/tétracycliques comme l'amitriptyline et l'imipramine); les opioïdes (p. ex. la méthadone); les antibiotiques macrolides et leurs analogues (p. ex. l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, le tacrolimus); les antibiotiques quinolones (p. ex. la moxifloxacine, la lévofloxacine); les antimalariques (p. ex. la quinine, la chloroquine); les azoles antifongiques; la dompéridone; les antagonistes du récepteur 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (p. ex. le dolasétron, l'ondansétron); les inhibiteurs de la tyrosine-kinase (p. ex. le vandétanib, le sunitinib, le nilotinib, le lapatinib); les inhibiteurs des histones-désacétylases (p. ex. le vorinostat); les agonistes du récepteur bêta 2 adrénergique. Les classes chimiques ou pharmacologiques sont citées si certains membres de la classe, mais pas nécessairement tous, ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc et/ou la torsade de pointes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque**).

Interactions médicament-aliments

La nourriture n'a aucun effet cliniquement significatif sur le niveau d'exposition (ASC) à l'enzalutamide. Cependant, le pic plasmatique de l'enzalutamide (C_{max}) était de 30 % plus élevé lorsqu'il a été administré aux sujets à jeun. Lors des études cliniques, Xtandi a été administré

sans égard à la nourriture.

Interactions médicament-herbes médicinales

Des produits qui contiennent du millepertuis pourraient stimuler le CYP3A, ce qui peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'enzalutamide.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas fait l'objet de recherche.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques :

Xtandi est destiné à être utilisé chez les patients qui sont traités par un analogue de la GnRH ou qui ont déjà subi une castration chirurgicale. Il est recommandé que les patients qui ont commencé à prendre Xtandi et qui reçoivent un analogue de la GnRH continuent à recevoir cet analogue.

Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée de Xtandi est de 160 mg (quatre capsules de 40 mg) en une seule prise par jour par voie orale. Xtandi peut être pris avec ou sans nourriture.

La co-administration de Xtandi avec des inhibiteurs du CYP2C8 peut augmenter l'exposition plasmatique de l'enzalutamide et est à éviter, si possible. S'il est nécessaire d'administrer aux patients un puissant inhibiteur du CYP2C8, la dose de Xtandi doit être réduite à 80 mg, une fois par jour.

Si un patient présente une toxicité de grade 3 ou plus ou un effet indésirable intolérable, il convient d'interrompre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes s'améliorent pour atteindre un grade ≤ 2 , puis de reprendre le traitement à une dose identique ou réduite (120 mg ou 80 mg), si le cas le justifie.

Patients âgés : il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Patients souffrant d'une insuffisance hépatique : il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (classe A, B ou C de Child-Pugh). On a toutefois observé une demi-vie accrue du médicament chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave; voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Patients souffrant d'une insuffisance rénale : il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée (valeur de la clairance de la

créatinine (CrCL) calculée à ≥ 30 ml/min; voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**). L'effet d'une insuffisance rénale grave sur la pharmacocinétique de l'enzalutamide n'a pas fait l'objet de recherche. La prudence est de mise chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale grave ou d'une insuffisance rénale au stade ultime (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de Xtandi à l'heure habituelle, la dose prescrite devrait être prise aussi près que possible de l'heure habituelle. Si un patient oublie une dose pendant toute une journée, le traitement devrait être repris le jour suivant avec la dose quotidienne habituelle.

Administration

Les capsules de Xtandi devraient être avalées entières avec de l'eau, et peuvent être prises avec ou sans nourriture. Ne pas mâcher, dissoudre ou ouvrir les capsules.

SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote à Xtandi. En cas de surdosage, cessez de prendre Xtandi et mettez en place des mesures de soutien générales en tenant compte de la demi-vie de 5,8 jours. Il est peu probable que l'enzalutamide soit éliminé de façon significative par hémodialyse intermittente ou par dialyse péritonéale continue ambulatoire, en raison de son volume de distribution important et de sa fraction faible du médicament libre non consolidé.

Les patients peuvent présenter un risque accru de convulsions en raison d'un surdosage.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'enzalutamide est un inhibiteur des récepteurs des androgènes (RA) qui agit sur plusieurs étapes de la voie de signalisation des RA. L'enzalutamide inhibe de façon compétitive la liaison des androgènes aux récepteurs des androgènes et par conséquent, inhibe la translocation des récepteurs des androgènes et la fixation des récepteurs des androgènes sur l'ADN. Le métabolite actif (M2) a démontré une activité *in vitro* semblable à celle de l'enzalutamide. Le traitement avec l'enzalutamide a diminué la prolifération des cellules de cancer de la prostate *in vitro* et a induit la mort de celles-ci. Il a également diminué le volume tumoral dans un modèle murin de xénogreffe de cancer de la prostate. Lors des études précliniques, l'enzalutamide n'a pas montré d'activité agoniste sur les récepteurs des androgènes dans le cadre des tests de la croissance tumorale utilisant les cellules LNCaP qui présentent des RA mutants cliniquement pertinents (T877A et/ou W741C).

Effets pharmacodynamiques

Lors de l'étude clinique de phase 3 portant sur les patients ayant reçu antérieurement une chimiothérapie par docétaxel qui a échoué (AFFIRM), 54 % des patients traités avec Xtandi ont présenté une diminution des taux d'APS d'au moins 50 % par rapport à la valeur de référence, contre 1,5 % des patients qui ont reçu un placebo.

Électrophysiologie cardiaque

Une évaluation détaillée de l'ECG est renfermée dans l'étude de phase 3 contrôlée par placebo (AFFIRM). Des ECG ont été enregistrés au début du traitement et avant l'administration d'une dose après 2, 5, 9, 13, 17, 21 et 25 semaines et toutes les 12 semaines par la suite. Une dose de 160 mg d'enzalutamide une fois par jour a été associée à un allongement de l'intervalle QTc statistiquement significatif. Lors du traitement à l'état stable, l'augmentation moyenne par rapport à la valeur de référence dans l'intervalle QTcF, ajustée en fonction du placebo, a varié de 3,0 à 6,5 millisecondes entre les semaines 5 et 25. L'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc à des concentrations maximales d'enzalutamide était prévue pour 6,0 ms, avec une limite supérieure de 7,0 ms sur l'intervalle de confiance unilatéral à 95 %, selon le modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique.

Tension artérielle

Des évaluations en série de la tension artérielle ont été effectuées dans le cadre de l'étude de phase 3 contrôlée par placebo (AFFIRM). Des différences moyennes statistiquement significatives sur la tension systolique par rapport au placebo ont été observées à la plupart des points temporels pendant le traitement à état stable (les semaines 5, 9, 17, 21 et 25), avec des estimations ponctuelles allant de 2 à 4 mm Hg et une limite supérieure allant jusqu'à 7,4 mm Hg sur l'IC unilatéral à 95 %. Des différences moyennes statistiquement significatives sur la tension diastolique par rapport au placebo ont été observées aux semaines 5, 9, 13, 17 et 21, avec des estimations ponctuelles allant d'environ 1 à 4 mm Hg et une limite supérieure allant jusqu'à 5,2 mm Hg sur l'IC unilatéral à 95 %.

Pharmacocinétique

Tableau 5 : moyenne arithmétique ± É.-T. (CV %) Paramètres pharmacocinétiques de Xtandi chez des sujets adultes							
Numéro de l'étude	Régime posologique	Population des sujets	C_{max} (µg/ml)	ASC (µg·h/ml)[‡]	t_{1/2} (h)	CL/F (l/h)	V/F (l)
MDV3100-05	160 mg [§] dose simple (à jeun)	Volontaires en bonne santé (n = 27)	5,25 ± 1,06 (20 %)	292 ± 88 (30 %)	94,3 ± 30,0 (32 %)	0,600 ± 0,193 (32 %)	76,4 ± 21,9 (29 %)
	160 mg [§] dose simple (nourri)	Volontaires en bonne santé (n = 30)	3,74 ± 1,15 (31 %)	285 ± 73 (26 %)	87,4 ± 24,7 (28 %)	0,599 ± 0,160 (27 %)	71,9 ± 16,6 (23 %)
S-3100-1-01	150 mg [†] dose simple	Patients souffrant du CPRC (n = 3)	3,36 ± 0,78 (23 %)	334 ± 50 (15 %)	143,7 ± 34,8 (24 %)	0,456 ± 0,064 (14 %)	92,4 ± 11,8 (13 %)
	150 mg [†] une fois par jour (jour 84)	Patients souffrant du CPRC (n = 23)	14,46 ± 3,29 (23 %)	300 ± 68 (23 %)	Sans objet	0,530 ± 0,149 (28 %)	Sans objet

Numéro de l'étude	Régime posologique	Population des sujets	C _{max} (µg/ml)	ASC (µg•h/ml) [‡]	t _{1/2} (h)	CL/F (l/h)	V/F (l)
9785-CL-0009	160 mg [§] (à jeun) [sujets appariés]	Sujets souffrant d'IHM (n = 8)	3,68 ± 2,09 (57 %)	303 ± 126 (41 %)	196 ± 185 (94 %)	0,604 ± 0,229 (38 %)	142 ± 105 (74 %)
		Sujets ayant une FHN (n = 8)	3,83 ± 0,822 (22 %)	225 ± 50,7 (23 %)	108 ± 53,3 (49 %)	0,753 ± 0,213 (28 %)	109 ± 40,9 (38 %)

[‡] ASC_{inf} et ASC_τ (à état stable) ont été calculé dans les études à dose unique et à doses multiples, respectivement;

[§] administré sous forme de 4 capsules de gélatine molle à 40 mg;

[†] administré sous forme de 5 capsules de gélatine dure à 30 mg.

CPRC : cancer de la prostate résistant à la castration; IHM : insuffisance hépatique modérée; FHN : fonction hépatique normale

La pharmacocinétique de l'enzalutamide a été évaluée chez des patients souffrant du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé.

Absorption : après l'administration orale de Xtandi à 160 mg chez les patients souffrant d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, le délai médian jusqu'à la concentration plasmatique maximale de l'enzalutamide (t_{max}) était de 1,02 h (éventail de 0,52 h à 3,02 h). Quant au schéma posologique quotidien, l'état stable est atteint après environ 28 jours, et l'enzalutamide s'accumule environ 8,3 fois par rapport à une dose simple. À l'état stable, le métabolite actif (M2) circule à environ la même concentration plasmatique que celle de l'enzalutamide; les valeurs de C_{max} moyennes de l'enzalutamide et du M2 sont de 16,6 µg/ml (CV de 23 %) et de 12,7 µg/ml (CV de 30 %) respectivement. Les valeurs de la C_{min} à l'état stable de l'enzalutamide (11,4 µg/ml) et du M2 (13,0 µg/ml) chez chaque patient sont restées constantes pendant plus d'un an de traitement chronique, ce qui démontre une pharmacocinétique linéaire dans le temps une fois que l'état stable est atteint. La concentration plasmatique du métabolite inactif (M1) était d'environ 75 % de celle de l'enzalutamide à l'état stable. Les fluctuations journalières des concentrations plasmatiques sont faibles (le rapport entre la concentration maximale et minimale est de 1,25). Aucun écart majeur par rapport à la proportionnalité de dose à des doses allant de 30 à 360 mg n'a été observé.

Sur la base d'une étude de bilan de masse menée chez des volontaires en bonne santé, l'absorption orale de l'enzalutamide est estimée à au moins 84,2 %. L'enzalutamide n'est pas un substrat des transporteurs d'efflux P-gp ou BCRP.

La nourriture n'a aucun effet cliniquement important sur le niveau d'absorption (tableau 5). Cependant, le pic plasmatique de l'enzalutamide (C_{max}) était de 30 % plus élevé lorsqu'il a été administré aux sujets à jeun. Lors des études cliniques, Xtandi a été administré sans égard à la nourriture.

Distribution : le volume de distribution apparent (V/F) moyen de l'enzalutamide chez les patients après une dose orale simple est de 110 L (CV de 29 %). Le volume de distribution de

l'enzalutamide est plus élevée que la masse hydrique totale, ce qui indique une distribution extravasculaire étendue.

Des études menées chez les rongeurs indiquent que l'enzalutamide et le M2 peuvent traverser la barrière hématoencéphalique.

L'enzalutamide est lié à un taux de 97 % à 98 % aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine. Le métabolite actif (M2) est lié à 95 % aux protéines plasmatiques. On n'a noté aucun déplacement de liaison aux protéines plasmatiques entre l'enzalutamide et d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (warfarine, ibuprofène et acide salicylique) *in vitro*.

Métabolisme : l'enzalutamide est fortement métabolisé. Il existe deux métabolites majeurs dans le plasma humain : le N-desméthyl enzalutamide (M2, actif) et un dérivé de l'acide carboxylique (M1, inactif).

Des études *in vitro* montrent que l'enzalutamide est métabolisé par le CYP2C8 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4/5, qui jouent tous les deux un rôle dans la formation du métabolite actif (M2). L'enzalutamide n'est pas métabolisé *in vitro* par le CYP1A1, le CYP1A2, le CYP2A6, le CYP2B6, le CYP2C9, le CYP2C18, le CYP2C19, le CYP2D6 ou le CYP2E1.

De plus, les données *in vitro* montrent que le M2 est métabolisé en M1 par la carboxylestérase 1, qui joue également un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide en M1. La carboxylestérase 2 ne semble pas intervenir dans le métabolisme de l'enzalutamide ou du M2.

Après une dose orale simple de 160 mg d'enzalutamide marqué au ¹⁴C aux volontaires en bonne santé, un total de 7 métabolites de phase I ont été identifiés dans le plasma, l'urine et les selles. Ces métabolites se sont formés par réactions de déméthylation, d'oxydation et d'hydrolyse. Aucun produit de conjugaison de phase II n'a été observé. L'enzalutamide, le N-desméthyl enzalutamide (M2, actif) et un dérivé de l'acide carboxylique (M1, inactif) représentaient 88 % de la radioactivité de l'enzalutamide marqué au ¹⁴C dans le plasma, soit 30 %, 49 % et 10 % du total de la ¹⁴C-ASC_{0-inf}, respectivement.

Excrétion : la clairance de l'enzalutamide se fait principalement au moyen de l'excrétion rénale des métabolites hépatiques. Après une dose orale simple de 160 mg d'enzalutamide marqué au ¹⁴C-enzalutamide aux volontaires en bonne santé, 84,6 % de la radioactivité est retrouvée dans les 77 jours suivant l'administration de la dose : 71,0 % est retrouvé dans l'urine (principalement sous la forme du M1, avec des traces d'enzalutamide et du M2), et 13,6 % est retrouvé dans les selles (0,39 % de la dose sous forme d'enzalutamide inchangé).

La clairance apparente (CL/F) moyenne de l'enzalutamide varie entre 0,520 et 0,564 l/h chez les patients et entre 0,596 et 0,753 l/h chez les volontaires en bonne santé.

La demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) de l'enzalutamide chez les patients est de 5,8 jours, tandis que la $t_{1/2}$ moyenne de l'enzalutamide est plus courte chez les volontaires en bonne santé (une moyenne de 2,9 à 4,8 jours). La $t_{1/2}$ du M1 et du M2 chez les patients n'a pas été évaluée. La $t_{1/2}$

moyenne du M1 chez les volontaires en bonne santé varie entre 7,8 et 9,3 jours, et la $t_{1/2}$ moyenne du M2 chez les volontaires en bonne santé varie entre 7,5 et 8,8 jours, respectivement. La dose ne semble avoir aucun effet sur la $t_{1/2}$.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie (≤ 18 ans) : la pharmacocinétique de l'enzalutamide n'a pas été évaluée chez les patients pédiatriques.

Gériatrie (≥ 65 ans) : des 1671 patients inclus dans les deux essais cliniques de phase 3 qui ont reçu Xtandi, 1261 patients (75 %) étaient âgés de 65 ans et plus et 516 patients (31 %) étaient âgés de 75 ans et plus. Sur la base de l'analyse de pharmacocinétique de la population selon l'âge, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés.

Sexe : la pharmacocinétique de l'enzalutamide n'a pas été évaluée chez les femmes.

Race : la majorité des patients dans l'essai clinique randomisé étaient de race caucasienne (~85 %). D'après les données pharmacocinétiques issues d'une étude menée chez des patients japonais souffrant d'un cancer de la prostate, on n'a constaté aucune différence cliniquement pertinente sur le plan de l'exposition entre les patients japonais et les patients de race caucasienne. Les données actuelles sont insuffisantes pour évaluer les différences potentielles quant à la pharmacocinétique de l'enzalutamide dans d'autres races.

Insuffisants hépatiques : la pharmacocinétique de l'enzalutamide a été examinée chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique légère ($n = 6$) ou modérée ($n = 8$) (classe A et B de Child-Pugh, respectivement) au départ du traitement et chez 14 sujets témoins appariés présentant une fonction hépatique normale. Après une dose orale simple de 160 mg de Xtandi, l'ASC de l'enzalutamide plus M2 a augmenté de 1,13 fois chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique légère et de 1,18 fois chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique modérée respectivement, par rapport aux sujets témoins en bonne santé.

Dans le cadre d'une étude séparée, des sujets souffrant d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh; $n = 8$) et des sujets témoins appariés en bonne santé et présentant une fonction hépatique normale ($n = 8$) ont été évalués. Après une dose orale simple de 160 mg d'enzalutamide, l'ASC de l'enzalutamide plus M2 a augmenté de 1,04 fois et la C_{max} a diminué de 0,58 fois chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique grave, par rapport aux sujets témoins en bonne santé. Une demi-vie accrue du médicament a été observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, ce qui pourrait s'expliquer par une augmentation de sa distribution tissulaire. La portée clinique de cette observation est inconnue. Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) au départ ont été exclus des essais cliniques AFFIRM et PREVAIL.

Dans l'ensemble, les résultats indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave au départ du traitement.

Insuffisants rénaux : aucune étude officielle sur l'insuffisance rénale n'a été réalisée pour

Xtandi. Les patients présentant une créatinine sérique de $> 177 \mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) ont été exclus des essais cliniques. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients présentant des valeurs de clairance de la créatinine (CrCL) calculées à $\geq 30 \text{ ml/min}$ (estimées par la formule de Cockcroft et Gault). Xtandi n'a pas été évalué chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale grave (CrCL $< 30 \text{ ml/min}$) ou d'une maladie rénale en phase terminale, alors la prudence est de mise lors du traitement de ces patients. Il est peu probable que l'enzalutamide soit éliminé de façon significative par hémodialyse intermittente ou par dialyse péritonéale continue ambulatoire.

Polymorphisme génétique : aucune étude officielle n'a été réalisée pour évaluer l'effet des polymorphismes génétiques sur l'exposition ou sur la réponse au médicament.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Xtandi (capsules d'enzalutamide) doit être conservé à la température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Xtandi (capsules d'enzalutamide) est présenté en capsules de gélatine molle, remplies de liquide, de couleur blanche à blanc cassé et de forme oblongue, avec « ENZ » imprimé à l'encre noire. Chaque capsule contient 40 mg d'enzalutamide et les ingrédients inactifs suivants : macroglycérides de caprylocaproyl, butylhydroxyanisole et butylhydroxytoluène.

La coquille des capsules renferme de la gélatine, une solution de sorbitol et sorbitan, du glycérol, du dioxyde de titane (E171) et de l'eau purifiée.

L'encre contient de l'éthanol, de l'acétate d'éthyle, du propylèneglycol, de l'oxyde de fer noir (E172), du phtalate d'acétate de polyvinyle, de l'eau purifiée, de l'alcool isopropylique, du macrogol 400 et une solution concentrée d'ammoniaque.

Les capsules de Xtandi sont disponibles dans les formats d'emballage suivants :

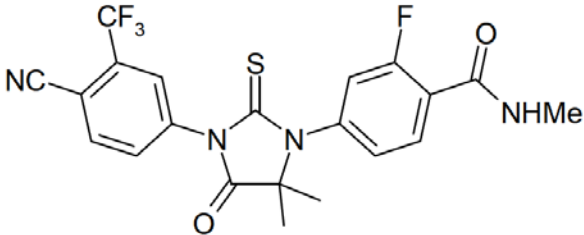
- flacons de 120 capsules
- plaquettes alvéolées de 112 capsules (4 capsules par cavité, 28 capsules par portefeuille)

Ne pas utiliser le médicament au-delà de la date de péremption indiquée sur l'emballage.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	enzalutamide
Noms chimiques :	
IUPAC	4-{3-[4-Cyano-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,5-diméthyl-4-oxo-2-thioxoimidazolidin-1-yl}-2-fluoro- <i>N</i> -méthylbenzamide
Autres noms	4-{3-[4-Cyano-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,5-diméthyl-4-oxo-2-sulfanylideneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro- <i>N</i> -méthylbenzamide 3-(4-Cyano-3-trifluorométhylphényl)-1-[3-fluoro-4-(méthylcarbamoyl)phényl]-5,5-diméthyl-2-thioxoimidazolin-4-one Benzamide, 4-[3-[4-cyano-3-(trifluorométhyl)phényl]-5,5-diméthyl-4-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl]-2-fluoro- <i>N</i> -méthyl
Formule moléculaire	C ₂₁ H ₁₆ F ₄ N ₄ O ₂ S
Masse moléculaire	464,44
Formule développée	
Propriétés physicochimiques :	L'enzalutamide est un solide de couleur blanche à blanc cassé qui est insoluble dans l'eau. Aucun sel ne se forme à un pH entre 2 et 10. Une forme cristalline et quatre solvates ont été observés.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité de Xtandi (enzalutamide) a été établie lors de deux études cliniques randomisées et contrôlées par placebo en groupes multicentriques [PREVAIL, AFFIRM] menées auprès de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique évolutif qui n'avaient pas répondu à un traitement antiandrogénique [analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH) ou après une orchidectomie bilatérale]. Tous les patients ont poursuivi leur traitement par un analogue de la GnRH ou avaient subi au préalable une orchidectomie bilatérale.

Patients atteints d'un CPRCm n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et dont la maladie a progressé après un traitement antiandrogénique (PREVAIL)

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Lors de l'étude PREVAIL, un total de 1717 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui étaient asymptomatiques ou légèrement symptomatiques et qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieure ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir Xtandi par voie orale à une dose de 160 mg une fois par jour (N = 872) ou un placebo par voie orale à raison d'une fois par jour (N = 845). Les patients pouvaient, sans y être tenus, continuer ou commencer à prendre des corticostéroïdes (la dose maximale quotidienne autorisée était de 10 mg de prednisone ou d'un agent équivalent). Les patients présentant une maladie viscérale, les patients qui avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque légère à modérée (de classe I ou II selon la NYHA) et les patients qui prenaient des médicaments connus pour abaisser le seuil de convulsions pouvaient prendre part à l'étude. Les patients ayant des antécédents de convulsions ou une affection susceptible de prédisposer à des convulsions et les patients souffrant de douleurs modérées ou graves associées au cancer de la prostate étaient exclus de l'essai clinique. Les patients ont continué de prendre le traitement à l'étude jusqu'à la progression de la maladie (signe de progression radiographique, événement osseux ou progression clinique) et l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique ou d'un agent expérimental, ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou le retrait du patient.

Les variations des concentrations sériques de l'APS ne sont pas toujours prédictives à elles seules d'un avantage clinique. On déconseille fortement d'utiliser la hausse du taux d'APS sans confirmation d'une progression radiographique de la maladie ou l'apparition d'un événement osseux comme critère pour amorcer un nouveau traitement antinéoplasique systémique durant les 12 premières semaines de traitement ou pour instaurer un nouveau traitement antinéoplasique systémique pendant toute la période de l'étude.

Les critères coprimaires d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale et la survie sans progression radiographique (SSPr). En plus des critères coprimaires, l'avantage clinique a également été évalué à l'aide des critères secondaires suivants : délai écoulé jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique, meilleure réponse globale des tissus mous, délai avant le premier événement osseux, réponse de l'APS (diminution de ≥ 50 % par rapport à la valeur de référence) et délai jusqu'à la progression de l'APS.

La progression radiographique était évaluée à l'aide d'études d'imagerie séquentielles définies au moyen des critères du Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) (pour les lésions osseuses) et/ou des critères RECIST v 1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (pour les lésions des tissus mous). L'analyse de la SSPr a eu recours à une évaluation radiographique centralisée de la progression.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients étaient équilibrées entre les groupes de traitement (voir le tableau 6). Cinquante-quatre pour cent des patients manifestaient des signes de progression de la maladie à la radiographie et 43 % présentaient uniquement une progression de l'APS. La maladie des tissus mous était mesurable au départ chez environ 45 % des patients et 12 % des patients avaient des métastases viscérales (poumon et/ou foie).

Tableau 6 : Principales caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients de l'étude PREVAIL		
Caractéristiques initiales	Xtandi (N = 872)	Placebo (N = 845)
Âge (ans)		
Moyenne (É.-T.)	71,3 (8,5 %)	71,2 (8,42 %)
Min, max	43,0, 93,0	42,0, 93,0
Race		
Blanche	669 (76,7 %)	655 (77,5 %)
Autre, multiple ou inconnue	95 (10,9 %)	94 (11,1 %)
Asiatique	85 (9,7 %)	82 (9,7 %)
Noire	21 (2,4 %)	13 (1,5 %)
Amérindien ou natif de l'Alaska	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Natif d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)
Délai entre le diagnostic initial ou le premier traitement du cancer de la prostate et la randomisation		
N	872	844
Médiane (mois)	62,7	64,6
Indice de performance ECOG au départ du traitement (n [%])		
0	584 (67,0 %)	585 (69,2 %)
1	288 (33,0 %)	260 (30,8 %)
Distribution des maladies lors du dépistage ^a		
Maladie osseuse	741 (85,0 %)	690 (81,7 %)
Maladie des ganglions lymphatiques	437 (50,1 %)	434 (51,4 %)
Maladie viscérale (poumon ou foie)	98 (11,2 %)	106 (12,5 %)
Maladie d'un autre tissu mou	113 (13,0 %)	105 (12,4 %)

Tableau 6 : Principales caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients de l'étude PREVAIL		
Caractéristiques initiales	Xtandi (N = 872)	Placebo (N = 845)
Score moyen de la douleur au départ du traitement ^b		
N	859	840
0 à 1	569 (66,2 %)	567 (67,5 %)
2 à 3	275 (32,0 %)	262 (31,2 %)
> 3	15 (1,7 %)	11 (1,3 %)
Nombre de métastases osseuses lors du dépistage		
0	131 (15,0 %)	155 (18,3 %)
1	97 (11,1 %)	85 (10,1 %)
2 à 4	213 (24,4 %)	186 (22,0 %)
5 à 9	146 (16,7 %)	147 (17,4 %)
10 à 20	140 (16,1 %)	122 (14,4 %)
> 20	145 (16,6 %)	150 (17,8 %)
APS sérique au départ du traitement (ng/mL)		
N	872	844
Moyenne (É.-T.)	140,7 (284,22)	137,9 (298,61)
Min, max	0,1, 3182,0	0,3, 3637,0
Emploi initial de corticostéroïdes (> 7 jours) (n [%]) ^c	35 (4,0 %)	36 (4,3 %)

^a Les patients peuvent faire partie de plusieurs catégories, mais ne sont répertoriés qu'une seule fois par catégorie.

^b Le protocole est défini par un score de < 4 obtenu à la question 3 de la version abrégée du Questionnaire concis sur la douleur (*Brief Pain Inventory- Short Form*) [pires douleurs liées au cancer de la prostate au cours des dernières 24 heures] évaluée lors du dépistage et une fois encore avant la randomisation à la visite initiale.

^c Inclut tous les corticostéroïdes oraux utilisés le jour de l'administration de la première dose du médicament à l'étude. Exclut les corticostéroïdes pris pour des indications non associées au cancer de la prostate et les corticostéroïdes pris en continu pendant moins de 7 jours.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; APS, antigène prostatique spécifique.

Résultats de l'étude

Lors de l'analyse intermédiaire prédéfinie de la survie globale, le traitement par Xtandi a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale comparativement au traitement par le placebo avec une réduction du risque de décès de 29,4 % [RR = 0,706 (IC à 95 % : 0,596; 0,837), $p < 0,0001$]. Lors de l'analyse intermédiaire, 27,6 % (241 sur 872) des patients traités par Xtandi, comparativement à 35,4 % (299 sur 845) des patients traités avec le placebo, sont décédés. La survie globale médiane estimée était de 32,4 mois (IC à 95 % : 30,1, non atteint) chez les patients traités par Xtandi et elle était de 30,2 mois (IC à 95 % : 28,0, non atteint) chez les patients traités par le placebo (figure 1, tableau 7). En outre, 40,4 % des patients traités par Xtandi et 70,5 % des patients sous placebo ont reçu des traitements ultérieurs avec un avantage de survie démontré. Le délai de suivi médian fondé sur la méthode d'estimation inverse de Kaplan-Meier était de 22,2 mois pour les patients traités par Xtandi et de 22,4 mois pour les

patients sous placebo.

Une analyse mise à jour de la survie (1^{er} juin 2014) a été effectuée lorsque 784 décès s'étaient produits. Le délai de suivi médian fondé sur la méthode des estimations inverses de Kaplan-Meier était d'environ 31 mois. Les résultats de cette analyse concordaient avec ceux de l'analyse intermédiaire prédéfinie (tableau 7, figure 1). Au moment de l'analyse mise à jour, 52,4 % des patients traités par Xtandi et 81,1 % de ceux sous placebo avaient reçu des traitements subséquents dont les bienfaits sur la survie avaient été démontrés.

Tableau 7 : Étude PREVAIL - Durée de la survie globale – Analyse coprimaire (population ITT)		
Paramètre	Xtandi (N = 872)	Placebo (N = 845)
Analyse intermédiaire prédéfinie^a		
Décès	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Survie médiane, mois (IC à 95 %)	32,4 (30,1, NA)	30,2 (28,0, NA)
Valeur <i>p</i> ^b	< 0,0001	
Risque relatif (IC à 95 %) ^c	0,706 (0,596, 0,837)	
Analyse mise à jour de la survie^a		
Décès	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Survie médiane, mois (IC à 95 %)	35,3 (32,2, NA)	31,3 (28,8-34,2)
Valeur <i>p</i> (nominale)	0,0002	
Risque relatif (IC à 95 %) ^c	0,767 (0,666-0,882)	

^a Dates limites de collecte des données : le 16 septembre 2013 (analyse intermédiaire) et le 1^{er} juin 2014 (analyse mise à jour)

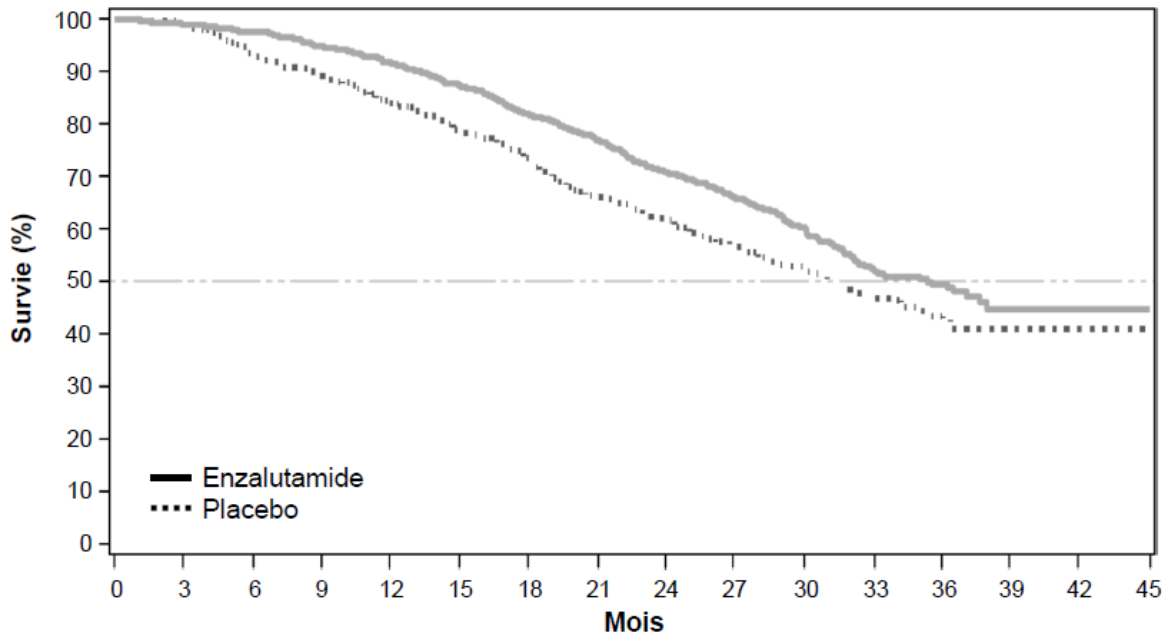
^b La valeur *p* est dérivée d'un test de Mantel-Haenszel stratifié.

^c Le risque relatif est dérivé du modèle de régression de Cox non stratifié (avec le traitement comme la seule covariable) par rapport au placebo; un risque relatif < 1 favorise Xtandi.

ITT, intention de traiter; NA, non atteint.

L'effet du traitement était manifeste après les trois premiers mois de traitement et s'est maintenu tout au long de la période de suivi (figure 1). L'analyse de suivi en sous-groupes a révélé un avantage de survie constant chez les patients traités par Xtandi (figure 2).

Figure 1 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier des patients traités par Xtandi ou un placebo lors de l'étude PREVAIL (analyse selon l'intention de traiter*)

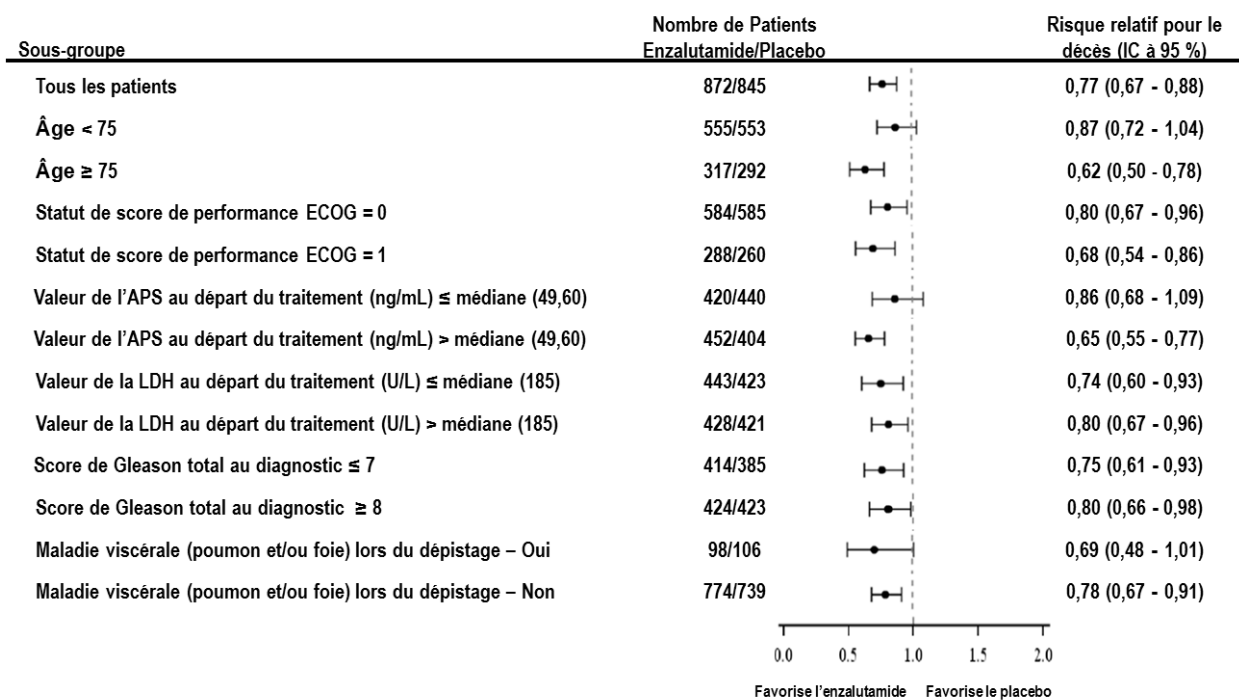


Patients à risque

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

*Analyse mise à jour (1^{er} juin 2014)

Figure 2 : Analyse intermédiaire prédéfinie de la survie globale par sous-groupe : risque relatif et intervalle de confiance à 95 % lors de l'étude PREVAIL (analyse selon l'intention de traiter*)



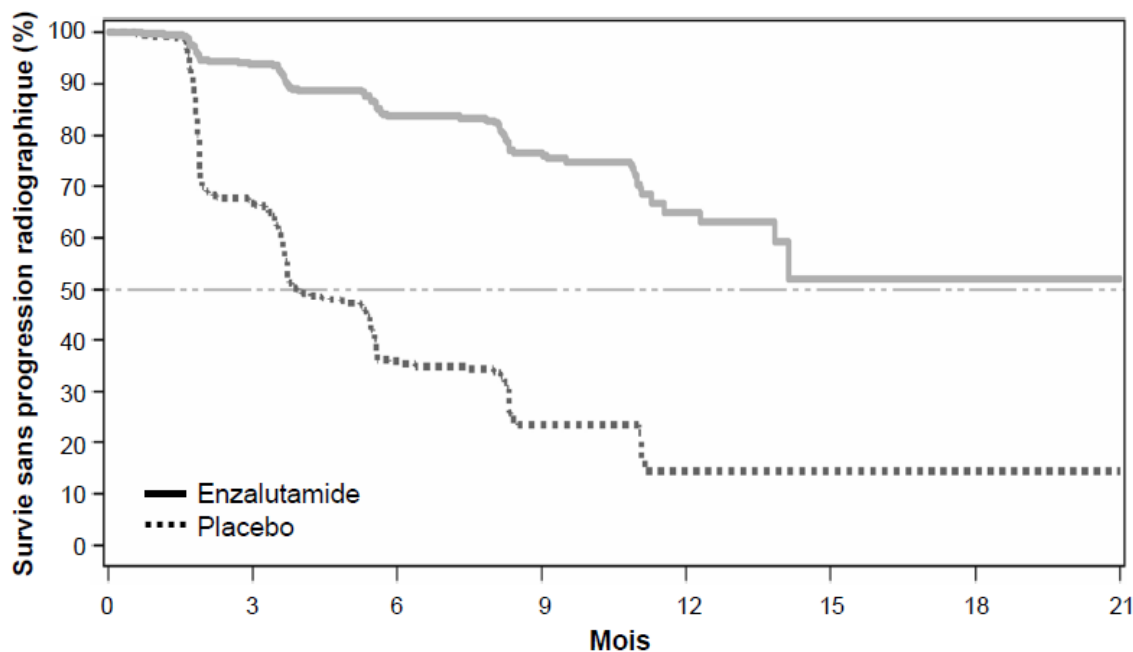
*Analyse mise à jour (1^{er} juin 2014)

Lors de l'analyse de la SSPr prédéfinie, une amélioration statistiquement significative a été démontrée entre les groupes de traitement avec une diminution du risque de progression radiographique ou de décès de 81,4 % [RR = 0,186 (IC à 95 % : 0,149, 0,231), $p < 0,0001$]. Cent dix-huit (14 %) patients traités par Xtandi et 321 (40 %) patients traités par un placebo ont présenté un événement. La SSPr médiane n'a pas été atteinte (IC à 95 % : 13,8, non atteint) dans le groupe sous Xtandi et elle était de 3,9 mois (IC à 95 % : 3,7, 5,4) dans le groupe placebo (figure 3, tableau 8). Un avantage de SSPr constant a été observé dans tous les sous-groupes de patients prédéfinis (figure 4). Le délai de suivi médian fondé sur la méthode d'estimation inverse de Kaplan-Meier était de 5,4 mois pour les patients traités par Xtandi et de 3,6 mois pour les patients sous placebo.

Tableau 8 : Étude PREVAIL - Durée de la survie sans progression radiographique – Analyse coprimaire reposant sur un comité d'examen indépendant (population ITT)		
Suivi de la survie sans progression radiographique	Xtandi (N = 832)	Placebo (N = 801)
Événements SSPr ^a	118 (14,2 %)	321 (40,1 %)
Durée de la SSPr (mois) ^{b,c}		
Durée médiane de la SSPr (mois) ^{b,c} (IC à 95 %)	NA (13,8, NA)	3,9 (3,7, 5,4)
Valeur p (non stratifiée)	< 0,0001	
Risque relatif (IC à 95 %) ^d	0,186 (0,149, 0,231)	

- ^a Repose sur le premier événement contributif (progression radiographique ou décès attribuable à n'importe quelle cause au cours des 168 jours suivant l'arrêt du traitement).
- ^b Les patients dont on ne savait pas qu'ils avaient eu un événement de SSPr à la date limite de collecte des données ont été censurés au moment de la dernière évaluation ne montrant aucune preuve objective de la progression radiographique avant le changement de la méthode de scintigraphie, l'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique, l'initiation d'une radiothérapie pour le cancer de la prostate, l'apparition d'un événement osseux, l'arrêt du traitement et au moins 2 évaluations tumorales manquées consécutives.
- ^c Basé sur l'estimation de la survie selon la méthode de Kaplan-Meier.
- ^d Le risque relatif repose sur un modèle de régression de Cox (avec le traitement comme la seule covariable) par rapport au placebo; un risque relatif < 1 favorise Xtandi.
- ITT, intention de traiter; NA, non atteint; SSPr, survie sans progression radiographique.

Figure 3 : Courbes de survie sans progression radiographique de Kaplan-Meier des patients traités par Xtandi ou un placebo lors de l'étude PREVAIL (analyse selon l'intention de traiter*)



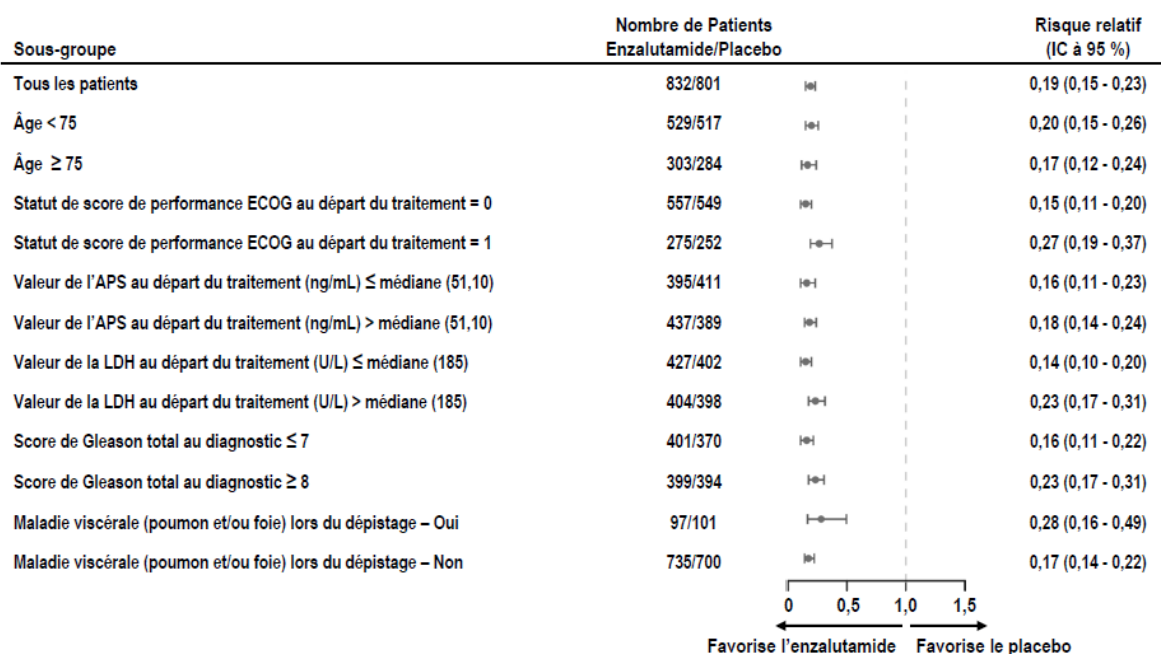
Patients à risque

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

* Au moment de l'analyse primaire, il y avait 1633 patients randomisés.

Figure 4 : Survie sans progression radiographique par sous-groupe : risque relatif et

intervalle de confiance à 95 % lors de l'étude PREVAIL (analyse selon l'intention de traiter)



Outre les critères coprimaires d'évaluation de l'efficacité, des améliorations statistiquement significatives ont été également démontrées à partir de critères secondaires définis de manière prospective (voir le tableau 9).

Tableau 9 : Résumé des résultats des critères secondaires (PREVAIL)				
Critère	Xtandi	Placebo	Risque relatif [IC à 95 %]	Valeur p
Critères secondaires d'efficacité				
Délai précédant l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique ^a	28,0 mois	10,8 mois	0,349 (0,303, 0,403)	< 0,0001
Meilleure réponse globale des tissus mous	58,8 %	5,0 %	53,85 %	< 0,0001
Réponse complète	19,7 %	1,0 %	(48,53,	
Réponse partielle	39,1 %	3,9 %	59,17 %)	
Délai jusqu'au premier événement osseux (médian) ^{a,b}	31,1 mois	31,3 mois	0,718 (0,610, 0,844)	< 0,0001
Délai jusqu'à la progression de l'APS ^{a,c}	11,2 mois	2,8 mois	0,169 (0,147, 0,195)	< 0,0001

Tableau 9 : Résumé des résultats des critères secondaires (PREVAIL)				
Critère	Xtandi	Placebo	Risque relatif [IC à 95 %]	Valeur p
Taux de réponse de l'APS Diminution de ≥ 50 %	78,0 %	3,5 %	S.O.	< 0,0001

^a Repose sur l'estimation de Kaplan-Meier.

^b Un événement osseux était défini comme une radiothérapie ou une chirurgie osseuse pour le cancer de la prostate, une fracture osseuse pathologique, une compression de la moelle épinière ou une modification du traitement antinéoplasique pour traiter les douleurs osseuses associées au cancer de la prostate.

^c D'après la progression de l'APS conformément aux critères du Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.

La meilleure réponse globale des tissus mous a été analysée pour la population ITT présentant une maladie des tissus mous mesurable au départ, définie comme la présence d'au moins 1 lésion cible selon les critères RECIST v 1.1, évaluée par l'investigateur. Les catégories de réponse reposent sur les lésions ciblées, non ciblées et les nouvelles lésions. Une confirmation de la réponse n'était pas nécessaire. L'essai a recouru à la même technique d'imagerie (tomodensitogrammes ou IRM) tout au long de la période de traitement pour chaque centre clinique.

- Le taux de réponse de l'APS (diminution de ≥ 50 % par rapport à la valeur de référence) a été évalué chez 854 patients (97,9 %) dans le groupe Xtandi et chez 777 patients (92,0 %) dans le groupe placebo chez qui on a obtenu une évaluation de l'APS au départ du traitement et au moins une évaluation de l'APS après le début de l'étude (population ITT évaluable). La progression de l'APS devait être confirmée par une évaluation consécutive réalisée au moins 3 semaines plus tard.

Patients atteints d'un CPRCm ayant déjà reçu un traitement par le docétaxel (AFFIRM)

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Dans le cadre de l'étude AFFIRM, un total de 1199 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui avaient reçu au préalable un traitement par le docétaxel ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir Xtandi par voie orale à une dose de 160 mg une fois par jour (N = 800) ou un placebo une fois par jour (N = 399). Les patients pouvaient, sans y être tenus, continuer ou commencer à prendre des corticostéroïdes (47,8 % et 45,6 % des patients ont reçu des corticostéroïdes dans les groupes Xtandi et placebo, respectivement). De plus, 51,0 % et 49,6 % des patients dans les groupes Xtandi et placebo, respectivement, prenaient des bisphosphonates au départ du traitement.

Les patients ont été exclus s'ils avaient des antécédents de convulsions, y compris toute convulsion fébrile ou perte de connaissance ou tout accident ischémique transitoire dans les 12 mois suivant leur inscription au programme (la visite du Jour 1), ou de toute condition qui peut prédisposer à des convulsions (p. ex. des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux, une malformation artérioveineuse cérébrale, un traumatisme cérébral accompagné d'une perte de

connaissance nécessitant l'hospitalisation). Les patients ont été également exclus s'ils souffraient d'une maladie cardiovasculaire cliniquement significative, d'une insuffisance rénale significative, d'une insuffisance hépatique ou d'un adénocarcinome de la prostate qui a été confirmé par examen histologique ou cytologique et qui ne présente aucune différenciation neuroendocrine ou caractéristique de petites cellules.

Les patients randomisés dans les deux bras de l'étude continuaient le traitement soit :

1. jusqu'à la progression de la maladie (définie comme une progression radiographique ou comme l'apparition d'un événement osseux) et à l'instauration d'un nouveau traitement systémique antinéoplasique;
2. jusqu'au décès;
3. jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable; ou
4. jusqu'à la décision de se retirer du traitement.

Des augmentations du taux de l'APS, en particulier pendant les 12 premières semaines du traitement, n'ont pas été considérées comme étant une progression de la maladie.

Le principal critère d'efficacité dans l'étude AFFIRM était la survie globale, définie comme le temps depuis la randomisation jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires d'efficacité clés suivants ont été évalués :

- la survie sans progression radiographique, définie comme le délai jusqu'aux premières preuves objectives de la progression radiographique ou jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause. La progression radiographique de la maladie est définie par RECIST v 1.1 pour les maladies des tissus mous, ou comme l'apparition de deux nouvelles lésions ou plus sur une scintigraphie osseuse, selon les critères du PCWG2, avec une scintigraphie de confirmation à 6 semaines ou plus après la première évaluation (13 semaines après la dose initiale).
- le délai jusqu'à la progression de l'APS, défini comme le temps depuis la randomisation jusqu'à la progression de l'APS. La progression de l'APS a été évaluée auprès de chaque patient de l'étude au moyen des critères du Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2). La progression de l'APS ne pouvait être déclarée qu'à compter de l'évaluation à la semaine 13, et devait être confirmée par une évaluation consécutive réalisée au moins 3 semaines plus tard.
- le délai jusqu'au premier événement osseux, ce dernier étant défini comme une radiothérapie ou une chirurgie osseuse, une fracture osseuse pathologique, une compression médullaire ou une modification du traitement antinéoplasique pour traiter les douleurs osseuses.

Des critères supplémentaires d'efficacité comprenaient le taux de réponse de l'APS (diminution de ≥ 50 % ou ≥ 90 % par rapport à la valeur de référence), et le taux de réponse en termes de qualité de vie telle que mesurée par l'Évaluation fonctionnelle du traitement anticancéreux – Prostate [FACT-P]. On disait qu'un patient avait une réponse positive relativement à la qualité

de vie si son score global à la FACT-P a été amélioré de 10 points par rapport à la valeur de référence, lors de deux mesures consécutives obtenues à un intervalle d'au moins trois semaines.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales des patients étaient équilibrées entre les deux bras de traitement (voir le tableau 10).

Tableau 10 : Résumé des données démographiques et des caractéristiques initiales des patients de l'étude de phase 3 AFFIRM		
	Xtandi (160 mg/jour) N = 800	Placebo N = 399
Âge (ans)		
Moyenne (É.-T.)	68,8 (7,96)	68,6 (8,39)
Min, max	41,0, 92,0	49,0, 89,0
Race		
Asiatique	5 (0,6 %)	8 (2,0 %)
Noire	27 (3,4 %)	20 (5,0 %)
Blanche	745 (93,1 %)	366 (91,7 %)
Autre	23 (2,9 %)	5 (1,3 %)
Indice de performance ECOG au départ du traitement		
0	298 (37,3 %)	156 (39,1 %)
1	432 (54,0 %)	211 (52,9 %)
2	70 (8,8 %)	32 (8,0 %)
APS au départ du traitement (ng/ml)		
Moyenne (É.-T.)	415,6 (930,76)	389,4 (1105,72)
Médiane	107,7	128,3
Min, max	0,2, 11794,1	0,0, 19000,0
Score moyen de la douleur selon l'échelle du Questionnaire concis sur la douleur (Brief Pain Inventory)[†]		
< 4	574 (71,8 %)	284 (71,2 %)
≥ 4	226 (28,3 %)	115 (28,8 %)
Type de progression de la maladie au début de l'étude		
Progression de l'APS seulement	326 (40,8 %)	164 (41,2 %)
Progression radiographique [‡]	470 (58,8 %)	234 (58,8 %)
Données manquantes	4	1
Distribution des maladies lors du dépistage		
Maladie osseuse	730 (92,2 %)	364 (91,5 %)
Maladie des ganglions lymphatiques	442 (55,8 %)	219 (55,0 %)
Maladie viscérale hépatique	92 (11,6 %)	34 (8,5 %)
Maladie viscérale pulmonaire	122 (15,4 %)	59 (14,8 %)
Maladie d'un autre tissu mou	147 (18,6 %)	70 (17,6 %)
Données manquantes	8	1

[†] Moyenne des pires douleurs signalées par le patient au cours des dernières 24 heures, calculée pendant les sept jours avant la randomisation. La randomisation a été stratifiée selon le score à l'indice de performance ECOG

au départ du traitement (0–1 versus 2) et selon le score moyen obtenu à la question n° 3 de la version abrégée du Questionnaire concis sur la douleur (*Brief Pain Inventory – Short Form*), au cours des sept jours avant la randomisation;

‡ Os et/ou tissus mous

Résultats de l'étude

L'analyse intermédiaire prédéfinie a été réalisée après que 520 décès ont été observés. Une amélioration statistiquement significative de la médiane de survie globale de 4,8 mois a été observée chez les patients traités avec Xtandi par rapport à ceux traités avec le placebo (18,4 mois et 13,6 mois respectivement) (voir le tableau 11 et la figure 5). Le risque relatif stratifié de décès chez les patients traités par Xtandi était de 0,631 (intervalle de confiance à 95 % : 0,529, 0,752; $p < 0,0001$), une diminution de 37 % du risque de décès des patients.

À tous les points dans le temps au cours de l'étude suivant les premiers mois du traitement, une plus grande proportion de patients traités avec Xtandi sont restés en vie par rapport à ceux traités avec le placebo (figure 5). La durée médiane de suivi était de 14,4 mois.

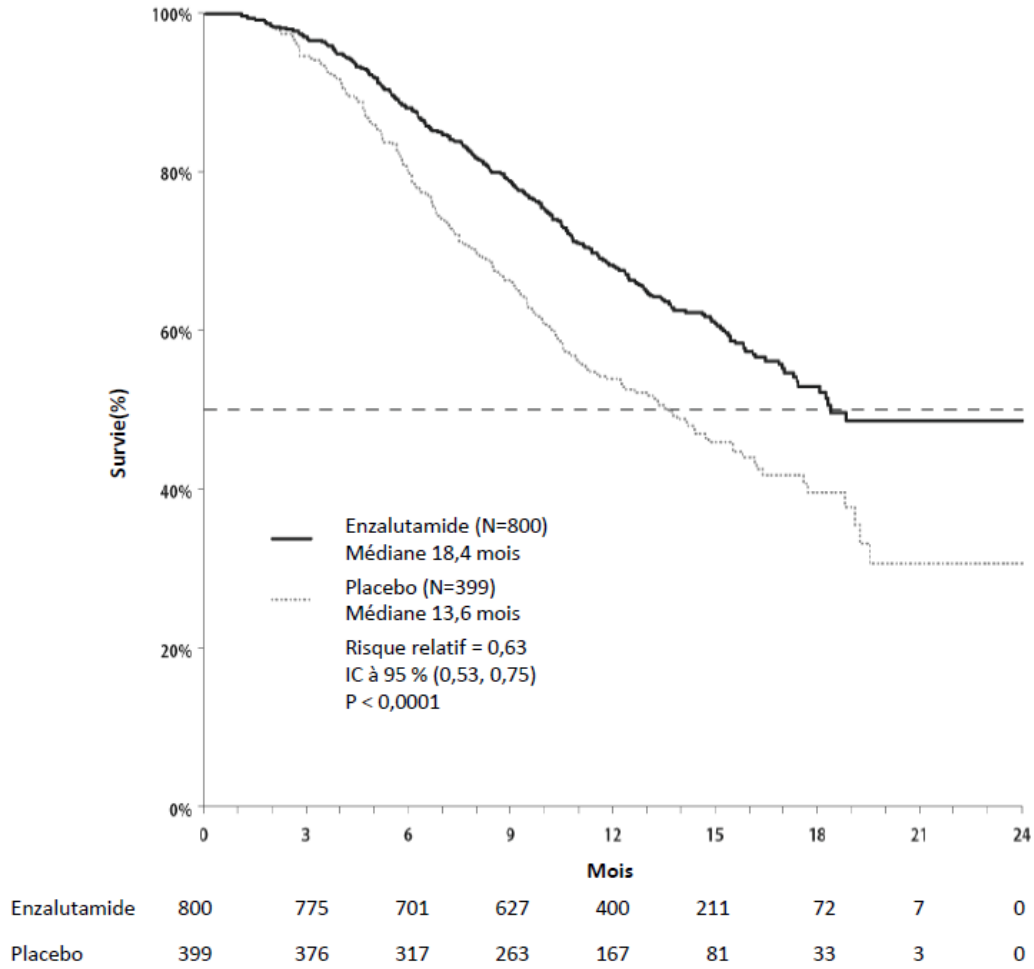
Tableau 11 : Survie globale des patients traités avec Xtandi ou un placebo dans l'étude AFFIRM (analyse selon l'intention de traiter)		
Paramètre	Xtandi (N = 800)	Placebo (N = 399)
Décès (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Survie médiane (mois) (IC à 95 %)	18,4 (17,3, NA)	13,6 (11,3, 15,8)
Valeur p [†]	< 0,0001	
Risque relatif (IC à 95 %) [‡]	0,631 (0,529, 0,752)	

† La valeur p est dérivée d'un test logarithmique par rangs stratifié selon le score à l'indice de performance ECOG (0-1 c. 2) et selon le score moyen de douleur (< 4 c. ≥ 4)

‡ Le risque relatif est dérivé d'un modèle à risques proportionnels stratifié. Un risque relatif < 1 favorise Xtandi

NA : non atteint.

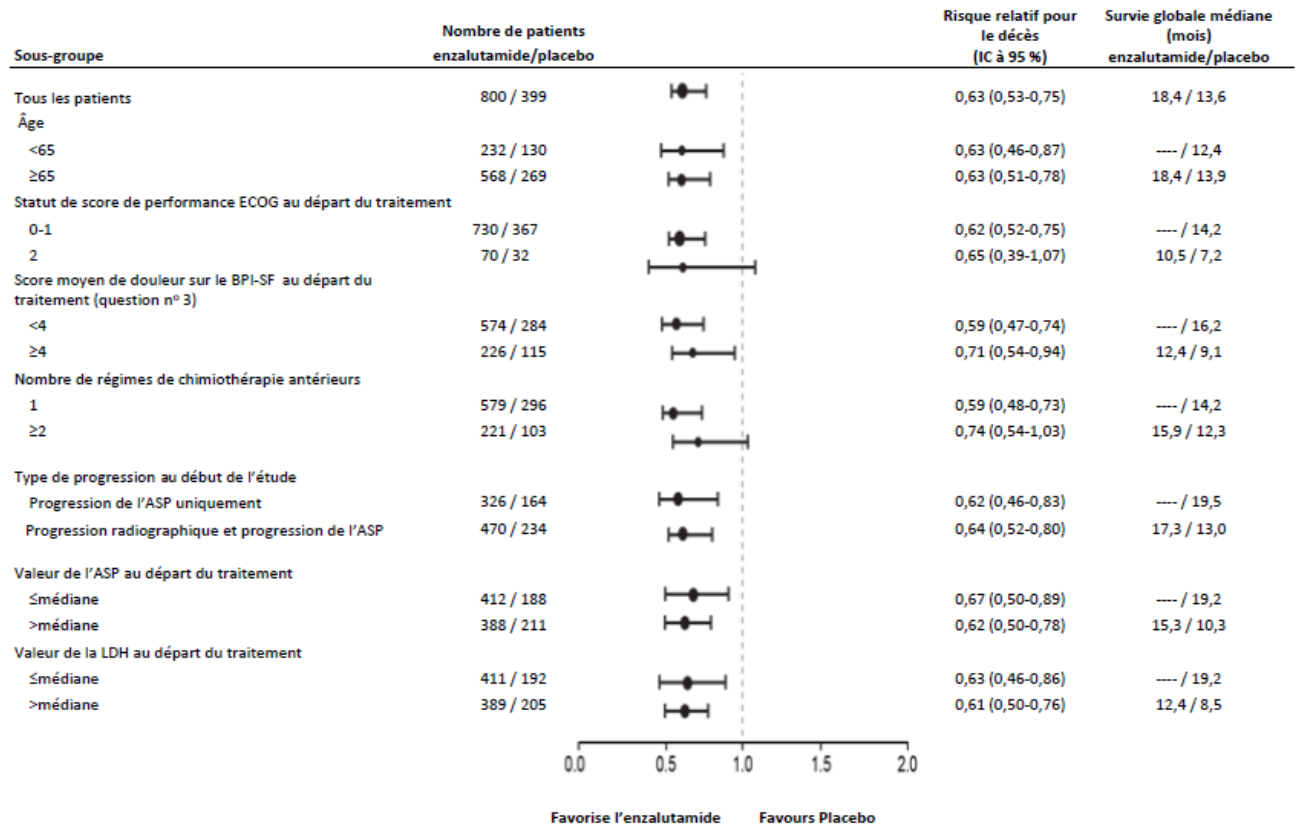
Figure 5 : Courbes de survie globale de Kaplan-Meier des patients traités soit par Xtandi soit par placebo dans l'étude AFFIRM (analyse selon l'intention de traiter)



La durée moyenne de traitement par Xtandi était de 8,3 mois contre 3,0 mois pour le traitement par placebo.

L'analyse de survie en sous-groupes a montré un avantage de survie constant pour le traitement avec Xtandi (voir la figure 6).

Figure 6 : Survie globale par sous-groupe – risque relatif et intervalle de confiance à 95 % dans l'étude AFFIRM



L'avantage observé pour Xtandi en matière de survie globale a été soutenu par des améliorations importantes de tous les critères secondaires (voir le tableau 12).

Tableau 12 : Résumé des résultats des critères secondaires (AFFIRM)				
Critère	Xtandi	Placebo	Risque relatif [IC à 95 %]	Valeur p
Critères secondaires d'efficacité clés				
Délai jusqu'à la progression de l'APS (médian)	8,3 mois	3,0 mois	0,248 [0,204, 0,303]	< 0,0001
Survie sans progression radiographique (médiane)	8,3 mois	2,9 mois	0,404 [0,350, 0,466]	< 0,0001
Délai jusqu'au premier événement osseux (médian)	16,7 mois	13,3 mois	0,688 [0,566, 0,835]	0,0001

Tableau 12 : Résumé des résultats des critères secondaires (AFFIRM)

Critère	Xtandi	Placebo	Risque relatif [IC à 95 %]	Valeur p
Autres critères secondaires d'efficacité^a				
Taux de réponse de la FACT-P ^b	43,2 %	18,3 %	S.O.	< 0,0001
Taux de réponse de l'APS				
Diminution de ≥ 50 %	54,0 %	1,5 %	S.O.	< 0,0001
Diminution de ≥ 90 %	24,8 %	0,9 %		< 0,0001

^a Aucune correction pour la multiplicité n'a été appliquée à ces critères d'efficacité.

^b La population évaluable est composée de 85,9 % (651/758) des patients dans le groupe Xtandi avec un score global à la FACT-P à la valeur de référence et 66,8 % (257/385) des patients dans le groupe placebo avec un score global à la FACT-P à la valeur de référence. La disparité de la population qui peut être analysée selon la FACT-P est attribuable au nombre plus élevé de patients qui recevaient le placebo et qui ont abandonné le traitement plus tôt en raison de la progression de la maladie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Une diminution de l'activité, des tremblements et/ou des convulsions ont été observés chez les souris après une dose orale simple d'enzalutamide ≥ 400 mg/kg. Le traitement par enzalutamide a également été associé à des convulsions chez les souris après des doses orales de ≥ 200 mg/kg pendant sept jours. Une faible incidence de convulsions a été observée lors des études déterminantes sur la toxicité des doses répétées chez les rats et les chiens (un seul animal dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée dans chaque étude). Selon les données *in vitro*, l'enzalutamide et ses métabolites se lient au canal chlorure commandé par l'acide gamma-aminobutyrique, un mécanisme non ciblé par le médicament qui est associé à l'apparition de convulsions chez les animaux. Ils inhibent également l'activité du canal. On a aussi constaté que l'enzalutamide et le M2 traversent la barrière hématoencéphalique chez les rongeurs.

Tableau 13 : Études non cliniques sur le risque de convulsions présenté par l'enzalutamide		
	Études	Observation
<i>In vitro</i>	Liaison au canal chlorure	L'enzalutamide se lie au canal chlorure inhibé par le GABA : IC ₅₀ = 2,6 µM (1,2 µg/ml) K _i = 2,1 µM (1,0 µg/ml)
		M2 se lie au canal chlorure inhibé par le GABA : IC ₅₀ = 7,1 µM (3,2 µg/ml) K _i = 5,9 µM (2,7 µg/ml)
	Inhibition de l'activité du canal chlorure inhibé par le GABA dans des cellules entières	L'enzalutamide inhibe le canal chlorure inhibé par le GABA IC ₅₀ = 3,0 µM (1,4 µg/ml)
		M2 inhibe le canal chlorure inhibé par le GABA IC ₅₀ = 2,3 µM (1,04 µg/ml)
<i>In vivo</i>	Études sur la pénétration hématoencéphalique chez le rongeur	L'enzalutamide et le M2 ont traversé la barrière hématoencéphalique chez le rat et la souris. Sur la base du rapport entre le cerveau et le plasma chez le rat, les concentrations de l'enzalutamide et du M2 dans le cerveau sont presque les mêmes que celles dans le plasma.
	Étude de transition de deux semaines sur la toxicité par gavage oral chez le rat	Le traitement avec l'enzalutamide a été associé à une convulsion chez un seul rat à une dose de 100 mg/kg.
	Étude de la dose simple chez la souris	Le traitement avec l'enzalutamide a été associé à des convulsions chez la souris à une dose de ≥ 400 mg/kg
	Étude sur la toxicité à des doses répétées chez la souris	Le traitement avec l'enzalutamide a été associé à une convulsion chez une seule souris femelle (1/5 par groupe) à une dose de 300 mg/kg au jour 2
	Modèle portant sur les convulsions chez la souris	Le traitement avec l'enzalutamide a été associé à une incidence de convulsions dépendante de la dose chez la souris à des doses de ≥ 200 mg/kg
	Étude de quatre semaines sur la toxicité chez le chien	Le traitement avec l'enzalutamide lors d'une étude de 28 jours sur la toxicité chez le chien a été associé à une seule convulsion au jour 28 chez un chien recevant 60 mg/kg/jour.
	Étude de 39 semaines sur la toxicité chez le chien	Le traitement avec l'enzalutamide a été associé à des convulsions au jour 13 chez un chien recevant 45 mg/kg/jour. L'administration de la dose de 45 mg/kg/jour a été reprise chez cet animal au jour 17; aucune convulsion n'a été observée pour le reste de l'étude.

IC₅₀, concentration nécessaire pour inhiber l'activité de 50 %; GABA, l'acide gamma-aminobutyrique.

Pharmacocinétique non clinique

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de l'enzalutamide marqué au [¹⁴C] ont été étudiés chez les rats et les chiens. Chez ces espèces, l'enzalutamide a été fortement métabolisé par les mêmes réactions de Phase I observées chez les humains, principalement par la déméthylation, l'oxydation et l'hydrolyse. Les deux métabolites majeurs dans le plasma humain circulent également dans le plasma des rats et des chiens; toutefois, l'exposition (C_{max} et ASC_{24h}) du métabolite M2 chez ces espèces était ≤ 15 % par rapport à celle obtenue chez les humains. Chez les rongeurs, le M2 est hydrolysé en M1 par les estérases plasmatiques. L'enzalutamide a été éliminé principalement sous forme de métabolites dans les selles des rats et dans l'urine des chiens. Le M1 était le principal métabolite détecté dans les excréta. Les métabolites de phase I

étaient les précurseurs des produits de phase II, comme les conjugués de glutathion, de glucuronide et de taurine qui ont été observés dans la bile animale. Les acylglucuronides et leurs isomères de réarrangement ont été détectés dans la bile des rats et des chiens. On ignore si l'enzalutamide est métabolisé pour former les acylglucuronides chez les humains.

Des études de distribution tissulaire chez les rongeurs ont démontré que l'enzalutamide et le M2 traversent facilement la barrière hématoencéphalique, tandis que M1 pénètre difficilement dans le cerveau.

Des études menées chez des rates en lactation ont montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites étaient sécrétés dans le lait. Après l'administration orale de ¹⁴C-enzalutamide radiomarké à des rates en lactation, à raison de 30 mg/kg, la radioactivité maximale dans le lait a été atteinte 4 heures après l'administration, et était jusqu'à 3,54 fois plus élevée que celle du plasma maternel. Les résultats de l'étude ont aussi montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites étaient transférés dans les tissus des nourrissons de rats par le lait maternel, avant d'être éliminés.

Des études menées chez des rates gravides ont montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites étaient transférés au fœtus. Après l'administration orale de ¹⁴C-enzalutamide radiomarké à des rates, le jour 14 de la gestation, à raison de 30 mg/kg, la radioactivité maximale chez le fœtus a été atteinte 4 heures après l'administration; elle était inférieure à celle présente dans le plasma maternel, le ratio tissu/plasma étant de 0,27. Chez le fœtus, la radioactivité a diminué à 0,08 fois la concentration maximale 72 heures après l'administration.

Pharmacologie humaine - *in vitro*

Un résumé des évaluations menées *in vitro* sur des matériels biologiques humains, l'enzalutamide et les métabolites majeurs humains M1 et M2 est présenté ci-dessous, avec les principaux résultats de l'étude.

Tableau 14 : Résumé des évaluations menées <i>in vitro</i> sur l'enzalutamide et ses métabolites	
Type d'étude	Résultats et conclusion
Perméabilité des cellules Caco-2	Les valeurs moyennes du flux en fonction de la perméabilité pour l'enzalutamide dans le sens d'absorption apical à basolatéral (A→B) étaient de $\geq 31 \times 10^{-6}$ cm/s à toutes les concentrations, plus de deux fois la valeur de la perméabilité apparente du propranolol. La perméabilité bidirectionnelle indique que le transport est passif. L'enzalutamide est un composé à haute perméabilité qui traverse les monocouches des cellules Caco-2 par diffusion passive.
Liaison aux protéines plasmatiques humaines	L'enzalutamide, le M1 et le M2 se lient fortement au plasma. L'enzalutamide : 97 %–98 %. Le M1 : 98 %, le M2 : 95 %
Liaison aux protéines en solution	L'albumine est la principale protéine de liaison dans le plasma humain. L'albumine : 97 %, la lipoprotéine de haute densité : 75 % à 77 %, la lipoprotéine de basse densité : 70 % à 75 %, l' α_1 -glycoprotéine acide : 44 % à 52 % γ -globuline : 10 % à 19 %
Distribution des globules rouges	L'enzalutamide a été retenu de façon préférentielle dans le composant plasmatique du sang. Rapport ¹⁴ C-ASC _{inf} entre le sang entier et le plasma : 0,55

Tableau 14 : Résumé des évaluations menées <i>in vitro</i> sur l'enzalutamide et ses métabolites	
Type d'étude	Résultats et conclusion
Métabolisme avec les enzymes recombinants humains du CYP [†]	La récupération moyenne de l'enzalutamide après une incubation de 2 heures avec le CYP2C8, le CYP3A4 et le CYP3A5 a varié de 67,0 % à 81,8 %, ce qui suggère un métabolisme lent. Le CYP2C8, le CYP3A4 et le CYP3A5 pourraient jouer un rôle dans le métabolisme de l'enzalutamide.
Métabolisme avec les microsomes hépatiques humains et le plasma humain	L'incubation de l'enzalutamide (4,64 µg/mL) avec les microsomes a produit le métabolite M2 et un dérivé N-hydroxyméthyl de l'enzalutamide (M6); aucun métabolite n'a été cependant observé lorsque l'enzalutamide a été incubé avec le plasma humain ou un tampon de phosphate. L'incubation du M6 (10 µM) avec les microsomes, le plasma humain, ou un tampon de phosphate a donné lieu à la formation du M2. L'enzalutamide est métabolisé aux M2 et M6 en présence des microsomes humains, et le M6 se dégrade en M2 dans une réaction qui ne nécessite pas d'enzymes métaboliques.
Induction des enzymes du CYP dans les hépatocytes primaires humains	L'enzalutamide ou le métabolite M2 a augmenté l'expression de l'ARNm et l'activité des enzymes du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP3A4. Le métabolite M1 a augmenté l'expression de l'ARNm du CYP2C8, mais n'a pas augmenté l'activité des enzymes. L'enzalutamide, le M1 ou le M2 ont augmenté l'expression de l'ARNm de l'UGT1A1 et de l'UGT1A4. L'enzalutamide, le M1 ou le M2 n'ont pas augmenté l'expression de l'ARNm du CYP1A2. L'enzalutamide pourrait induire le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP3A4, l'UGT1A1 et l'UGT1A4 en milieu clinique.
Inhibition des enzymes du CYP dans les microsomes hépatiques humains	L'enzalutamide, le M1 et/ou le M2 sont des inhibiteurs du CYP2C8 et du CYP2C19, et ils ont des effets inhibiteurs moindres sur le CYP2B6 et le CYP2C9. L'enzalutamide a démontré une inhibition du CYP1A2 dépendante du temps, avec une tendance qui suggère qu'un métabolite formé <i>in vitro</i> (autre que le M1 ou le M2) puisse être un inhibiteur plus puissant de cet enzyme que l'enzalutamide lui-même. Le M2 a démontré une faible inhibition du CYP3A4/5 dépendante du temps. L'enzalutamide pourrait inhiber le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A4/5 en milieu clinique.
Interactions avec la glycoprotéine P (transporteur de la MDR1)	L'enzalutamide et le M2 sont des inhibiteurs de la P-gp à de faibles concentrations (IC ₅₀ : 0,775 µg/mL et 0,491 µg/mL, respectivement) et des inducteurs à de fortes concentrations (4,64 µg/mL et 4,50 µg/mL, respectivement). L'enzalutamide et le M2 ne sont pas des substrats de la P-gp. Le M1 n'est ni un inhibiteur, ni un inducteur, ni un substrat de la P-gp. L'enzalutamide pourrait influencer sur les expositions aux médicaments qui sont des substrats du transporteur d'efflux P-gp.
Interactions avec la protéine de résistance au cancer du sein (PRCS)	L'enzalutamide, le M1 et le M2 sont des inhibiteurs de la PRCS. L'enzalutamide pourrait influencer sur les expositions aux médicaments qui sont des substrats de la PRCS.
Transporteurs d'anion organique (TAO)	Le M1 est un substrat des transporteurs humains d'anion organique de type 3 (TAO3h), mais pas un substrat des transporteurs humains d'anion organique de type 1 (TAO1h). Les inhibiteurs des transporteurs d'anion organique de type 3 (TAO3) pourraient influencer sur l'exposition du M1.

[†] 12 isoformes du recombinant humain du CYP : le CYP1A1, le CYP1A2, le CYP2A6, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C18, le CYP2C19, le CYP2D6, le CYP2E1, le CYP3A4 et le CYP3A5

Tableau 14 : Résumé des évaluations menées *in vitro* sur l'enzalutamide et ses métabolites

Type d'étude	Résultats et conclusion
--------------	-------------------------

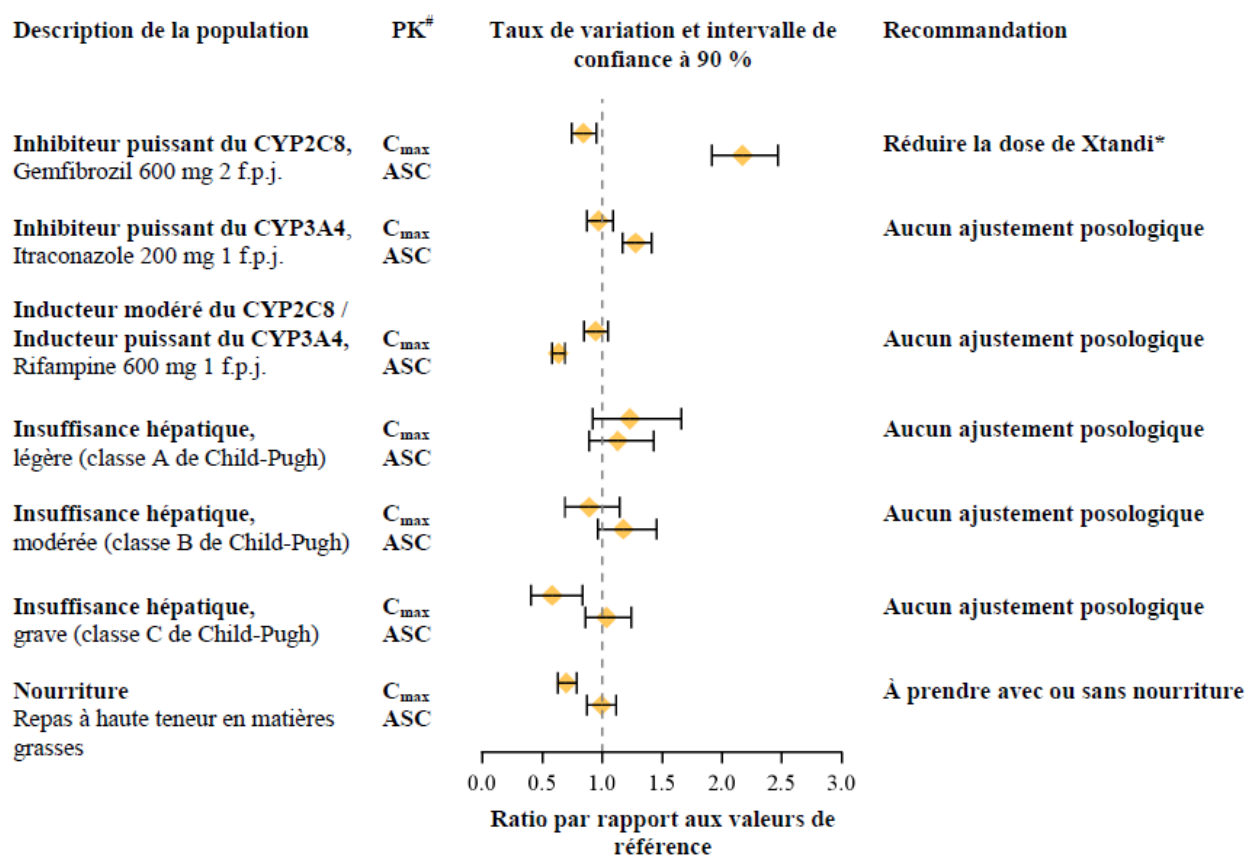
ASC; surface sous la courbe; CYP; cytochrome P450; IC₅₀, concentration nécessaire pour inhiber l'activité de 50 %; ARNm, acide ribonucléique messenger; P-gp, perméabilité-glycoprotéine; µg/ml, microgrammes par millilitre; µM, micromolaire; cm/s, centimètres par seconde

Pharmacologie humaine – *in vivo*

Voir les sections **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**.

Les résultats des études qui ont évalué l'effet des facteurs intrinsèques/extrinsèques sur la pharmacocinétique de l'enzalutamide sont présentés à la figure 7.

Figure 7 : Effet des facteurs intrinsèques/extrinsèques sur la pharmacocinétique de l'enzalutamide



[#] Les paramètres pharmacocinétiques (C_{max} et ASC_{0-inf}) sont ceux de l'enzalutamide plus M2, sauf dans l'essai sur les effets de la nourriture où ils correspondent à l'enzalutamide seul.

* Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

Chez les patients, la variabilité entre les sujets, exprimée sous forme de CV %, dans les

paramètres de la pharmacocinétique de l'enzalutamide $ASC\tau$, C_{min} et C_{max} , a varié de 23,0 % jusqu'à 29,3 %. La variabilité entre les sujets dans les paramètres de la pharmacocinétique du M2 $ASC\tau$, C_{min} et C_{max} a varié de 29,7 % jusqu'à 30,9 %. Lors d'une étude à doses croissantes, la variabilité intrasujet dans le paramètre de la pharmacocinétique de l'enzalutamide C_{min} a varié entre 3 % et 59 % à la suite de l'administration une fois par jour.

TOXICOLOGIE

Pharmacologie de l'innocuité

Dans les études pharmacologiques d'innocuité, l'enzalutamide et son métabolite actif M2 ont entraîné une inhibition dépendante de la concentration du courant potassique du gène hERG dans les cellules HEK293, avec des valeurs d' IC_{50} de 15,7 μ M (7,3 μ g/mL) et de 18,6 μ M (8,4 μ g/mL), respectivement. Aucun effet électrocardiographique lié au traitement n'a été observé lors de l'administration de l'enzalutamide à des doses orales simples de 5, 15 ou 30 mg/kg dans le cadre d'une étude croisée de télémessure de type carré latin chez des chiens conscients (N = 4), mais les concentrations plasmatiques maximales chez les chiens étaient plus faibles que la C_{max} humaine à la dose thérapeutique.

Études à des doses répétées chez la souris

Chez des souris à qui on avait administré 30 et 60 mg/kg/jour d'enzalutamide pendant 4 semaines, les changements liés à l'activité pharmacologique comprenaient une diminution du poids de l'épididyme, des vésicules séminaires et de la prostate. Une réduction des vacuoles cytoplasmiques dans la zone fasciculée a été observée dans tous les groupes ayant reçu l'enzalutamide. Une augmentation du poids du foie a été observée chez les mâles et les femelles à des doses de 30 et 60 mg/kg/jour et une histopathologie a révélé une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires. Un épaississement de la muqueuse de l'estomac antérieur a été observé chez les mâles et les femelles à une dose de 60 mg/kg/jour, tandis qu'un ulcère et une hyperplasie focale dans la muqueuse de l'estomac antérieur sont survenus uniquement chez les femelles ayant reçu une dose de 60 mg/kg/jour. Deux mâles qui avaient reçu une dose de 60 mg/kg/jour sont morts. Tous les changements en lien avec le traitement observés à la fin de la période d'administration étaient essentiellement réversibles après un retrait de 4 semaines du spécimen. Les doses administrées chez les souris (10, 30 et 60 mg/kg) ont entraîné une exposition systémique (ASC tous sexes confondus) qui était de 0,4, 1,0 et 1,4 fois plus élevée, respectivement, que l'ASC observée chez les patients.

Études à des doses répétées chez le rat

Des changements morphologiques et/ou histopathologiques ont été observés au niveau des organes reproducteurs et hormono-sensibles des rats dans tous les groupes ayant reçu l'enzalutamide lors de l'étude à doses répétées de 26 semaines. Ces changements comprenaient l'atrophie de la prostate et des vésicules séminaires, un agrandissement des hypophyses chez les femelles marqué par une hyperplasie de la partie distale, une atrophie des glandes mammaires chez les mâles et une hyperplasie des glandes mammaires chez les femelles. Les effets sur l'hypophyse et les glandes mammaires ont persisté au-delà de la période de récupération de 8 semaines. L'exposition systémique (ASC tous sexes confondus) aux doses administrées (10, 30 et 100 mg/kg/jour) était de 0,7, 1,4 et 1,8 fois plus élevée, respectivement, que l'ASC observée chez les patients.

Études à des doses répétées chez le chien

Dans le cadre d'une étude de 39 semaines menée chez le chien, une atrophie de la prostate, des épидидymes et des tubes séminifères et une hypertrophie et/ou une hyperplasie des cellules de Leydig dans les testicules ont été observées dans les groupes recevant l'enzalutamide. Le traitement avec l'enzalutamide a été associé à des convulsions au jour 13 chez un chien recevant 45 mg/kg/jour. L'administration de la dose de 45 mg/kg/jour a été reprise chez cet animal au jour 17; aucune nouvelle convulsion n'a été observée pendant le reste de l'étude ni chez ce chien ni chez les autres animaux. Tous les changements au niveau des organes reproducteurs ont été partiellement ou totalement corrigés après une période de récupération de 13 semaines. L'exposition systémique (ASC tous sexes confondus) aux doses administrées (5, 15 et 45 mg/kg/jour) était de 0,4, 0,8 et 1,1 fois plus élevée, respectivement, que l'ASC observée chez les patients.

Effets toxiques sur la reproduction

Lors d'une étude de toxicité sur le développement chez les souris, l'enzalutamide (à des doses de 10 et 30 mg/kg/jour) a provoqué une mortalité embryo-fœtale (augmentation de la perte post-implantation et diminution du nombre de fœtus en vie). De plus, aux doses de 10 et 30 mg/kg/jour, on a noté une incidence plus élevée de fœtus présentant des anomalies externes (distance anogénitale plus courte). À la dose de 30 mg/kg/jour, on a constaté une augmentation des cas de fente palatine et d'os palatin inexistant. Les doses (1, 10 et 30 mg/kg/jour) testées chez les souris ont donné lieu à une exposition systémique (ASC) d'environ 0,04, 0,4 et 1,1 fois plus élevée, respectivement, que l'ASC observée chez les patients.

Lors d'une étude de toxicité sur le développement chez les lapins, on n'a constaté aucun effet lié au traitement chez les mères à qui on avait administré une dose maximale de 10 mg/kg/jour, même si une étude préliminaire a montré une toxicité maternelle et fœtale à une dose de 30 mg/kg. Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur le plan de la viabilité, de la croissance, de la morphologie externe, viscérale ou squelettique ou du degré d'ossification des embryons/fœtus à une dose maximale de 10 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé était de 10 mg/kg/jour pour la toxicité générale maternelle, la fonction reproductrice maternelle et le développement embryo-fœtal. Aux doses testées (0,3, 3 et 10 mg/kg/jour), l'exposition systémique (ASC) était d'environ 0,016, 0,1 et 0,36 fois plus élevée, respectivement, que l'ASC observée chez les patients.

Dans l'ensemble, l'enzalutamide a induit une mortalité embryo-fœtale et/ou des anomalies squelettiques externes chez les souris et les lapins. Ces résultats concordent avec l'activité pharmacologique de l'enzalutamide. C'est la raison pour laquelle Xtandi est contre-indiqué chez la femme enceinte.

Carcinogénèse et génotoxicité

L'enzalutamide n'a présenté aucun potentiel génotoxique dans une série de tests standard de génotoxicité, notamment l'essai *in vitro* de la mutation inverse sur bactéries (Ames), l'essai *in vitro* de la mutation du gène thymidine kinase (Tk) sur les cellules de lymphome de souris et

l'essai *in vivo* du micronoyau chez la souris. Les métabolites M1 et M2 n'étaient pas mutagènes dans l'essai bactérien d'Ames. Le métabolite M1, mais pas le métabolite M2, a présenté un potentiel mutagène et clastogène dans l'essai *in vitro* de la mutation du gène thymidine kinase (Tk) sur les cellules de lymphome de souris à des concentrations qui ont déclenché une mort cellulaire importante ($\geq 50 \mu\text{g/mL}$). Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez les animaux pour évaluer le potentiel cancérigène de l'enzalutamide.

RÉFÉRENCES

1. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., *et al.* Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* Jun 01, 2014: 1-10.
2. Chen Y., Clegg N.J., Scher H.I. Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostatecancer: new agents for an established target. *Lancet Oncol* 2009;10:981-991.
3. Scher H.I, Beer T.M., Higano C.S *et al.* Antitumour activity of enzalutamide in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet* 2010;375:1437-46.
4. Scher HI, Fizazi K, Saad F, *et al.* Increased survival with enzalutamide in Prostate Cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* Aug, 15 2012: 1-11.
5. Tran C, Ouk S, Clegg NJ *et al.* Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324(5928):787-790.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrXtandi^{MD}
(capsules d'enzalutamide)

Ce feuillet est la partie III d'une « monographie de produit » qui a été publiée lorsque Xtandi^{MD} a été homologué pour être vendu au Canada, et il a été conçu particulièrement à l'intention des consommateurs. Ce feuillet constitue un aperçu et ne vous fournira pas tous les renseignements sur Xtandi. Si vous avez des questions au sujet du médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Xtandi est utilisé dans le traitement du cancer de la prostate s'étant répandu à d'autres parties du corps chez les patients qui prennent des médicaments pour réduire le niveau de testostérone ou qui ont subi l'ablation chirurgicale des testicules. Il est également possible que ces patients aient déjà reçu un traitement pour le cancer par le docétaxel.

Les effets de ce médicament :

Xtandi bloque l'activité des androgènes (comme la testostérone), ce qui peut ralentir la croissance du cancer de la prostate.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- si vous êtes allergique à l'enzalutamide ou à l'un des ingrédients de la formulation (voir **Les ingrédients non médicinaux** sont)
- si vous êtes enceinte ou pourriez le devenir
- si vous allaitez

L'ingrédient médicinal est :

enzalutamide

Les ingrédients non médicinaux sont :

macroglycérides de caprylocaproyl, butylhydroxyanisole (E320), butylhydroxytoluène (E321).

La coquille des capsules : gélatine, une solution de sorbitol et sorbitan, glycérol, dioxyde de titane (E171), eau purifiée.

L'encre d'impression : éthanol, acétate d'éthyle, propylèneglycol, oxyde de fer noir (E172), acétate phtalate de polyvinyle, eau purifiée, alcool isopropylique, macrogol 400, une solution concentrée d'ammoniaque.

Le médicament revêt la forme posologique suivante :

Xtandi est présenté en capsules molles de 40 mg, remplies de liquide, de forme oblongue et de couleur blanche à blanc cassé. Chaque capsule porte les lettres « ENZ » imprimées à l'encre noire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Xtandi ne doit être prescrit que par un médecin expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate

- Événements indésirables cliniquement significatifs : convulsions (voir la section **Convulsions** ci-dessous).
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR, voir la section **SEPR** ci-dessous)

Soyez prudent si vous entreprenez des activités exigeant une concentration mentale ou dans lesquelles une perte de connaissance soudaine pourrait causer un préjudice grave à autrui (p. ex. conduire ou faire fonctionner des outils ou des machines).

AVANT d'utiliser Xtandi, assurez-vous de parler à votre médecin ou pharmacien :

- si vous avez des antécédents de convulsions ou vous avez un risque élevé de convulsions (voir le paragraphe ci-dessous pour connaître les situations où vous auriez un risque élevé)
- si vous souffrez d'une maladie du rein ou du foie
- si vous souffrez de troubles cardiaques, y compris un rythme cardiaque irrégulier ou une anomalie de l'activité électrique du cœur appelée « l'allongement de l'intervalle QT », ou vous avez des antécédents avérés d'allongement de l'intervalle QT
- si vous souffrez d'une tension artérielle élevée. Xtandi peut donner lieu à une augmentation de la tension artérielle. Votre médecin mesurera votre tension artérielle avant de commencer un traitement avec Xtandi et régulièrement pendant le traitement.
- si vous avez des antécédents d'évanouissements
- si vous avez un déséquilibre électrolytique (p. ex. niveaux bas de potassium ou de magnésium dans le sang) ou des troubles qui peuvent entraîner celui-ci (p. ex. vomissements, diarrhée, déshydratation, troubles de l'alimentation)
- au sujet de tous les médicaments que vous avez pris récemment ou que vous prenez actuellement (y compris les produits de santé naturels).

Vous ne devez pas commencer à prendre ou cesser de prendre Xtandi avant d'en discuter avec le fournisseur de soins de santé qui vous l'a prescrit.

Les hommes qui sont sexuellement actifs avec une femme enceinte doivent porter un préservatif durant le traitement avec Xtandi et pendant trois mois après l'arrêt du traitement. Si sa

partenaire pouvait devenir enceinte, il faut porter un préservatif conjointement avec une autre méthode contraceptive durant le traitement et pendant trois mois après l'arrêt du traitement.

Xtandi ne devrait pas être administré aux patients âgés de moins de 18 ans.

Convulsions

Il a été démontré que Xtandi provoque des convulsions chez environ 9 personnes sur 1000 atteintes d'un cancer qui ont déjà été traitées par le docétaxel, et chez environ 1 personne sur 1000 qui n'a jamais reçu de chimiothérapie.

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmière si vous prenez l'un des médicaments suivants. Lorsqu'ils sont pris conjointement avec Xtandi, ces médicaments peuvent augmenter le risque de convulsions :

- certains médicaments utilisés pour traiter l'asthme et d'autres maladies respiratoires (p. ex. l'aminophylline, la théophylline)
- médicaments utilisés pour traiter certains troubles psychiatriques comme la dépression et la schizophrénie (p. ex. la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone, la ziprasidone, le bupropion, le lithium, la chlorpromazine, la mésoridazine, la thioridazine, l'amitriptyline, la désipramine, la doxépine, l'imipramine, la maprotiline, la mirtazapine et la venlafaxine)
- certains médicaments utilisés pour traiter la douleur (p. ex. la mépéridine)

Vous auriez un risque élevé de convulsions dans les situations suivantes :

- vous avez des antécédents de convulsions
- vous buvez de grandes quantités d'alcool soit régulièrement soit de temps en temps
- vous avez subi une blessure grave à la tête ou vous avez des antécédents de traumatismes cérébraux
- vous avez des antécédents de certains types d'accidents vasculaires cérébraux
- vous avez eu une tumeur au cerveau ou des tumeurs métastatiques au cerveau
- vous prenez un médicament qui peut provoquer des convulsions ou des médicaments qui peuvent diminuer la susceptibilité aux convulsions

Si vous avez une convulsion en prenant ce médicament, cessez de prendre Xtandi et communiquez avec votre médecin, pharmacien ou infirmière dès que possible.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Enflure réversible à la partie arrière du cerveau qui peut être associée à une tension artérielle élevée et entraîner des maux de tête, une perte du langage ou de la vision, de la confusion et/ou des convulsions. Contactez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un de ces symptômes.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Certains médicaments peuvent interagir avec Xtandi, y compris les médicaments utilisés pour :

- traiter les infections bactériennes (p. ex. la clarithromycine)
- traiter l'anxiété ou la dépression (p. ex. le diazépam)
- traiter la psychose (p. ex. le diazépam, l'halopéridol, le midazolam)
- traiter la goutte (p. ex. la colchicine)
- réduire le taux de cholestérol (p. ex. l'atorvastatine, la simvastatine)
- traiter les problèmes cardiaques et diminuer la tension artérielle (p. ex. le bisoprolol, le diltiazem, la félodipine, la nicardipine, la nifédipine, le propranolol, le vérapamil)
- traiter les maladies graves associées à l'inflammation (p. ex. la dexaméthasone, la prednisone)
- prévenir le rejet d'une greffe d'organe (p. ex. la cyclosporine, le tacrolimus)
- traiter les infections par le VIH (p. ex. l'indinavir, le ritonavir)
- traiter l'épilepsie (p. ex. la phénobarbitone, la phénytoïne)
- prévenir les caillots sanguins (p. ex. l'acénocoumarol, le dabigatran etexilate, la warfarine)
- traiter le cancer (p. ex. le cabazitaxel, l'irinotecan, le sunitinib)
- traiter la douleur (p. ex. le fentanyl, le tramadol)
- traiter les problèmes de la thyroïde (p. ex. la lévothyroxine)

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmière si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessus. Vous devriez consulter votre médecin, pharmacien ou infirmière avant de prendre tout autre médicament avec Xtandi. Il peut s'avérer nécessaire de modifier la dose des autres médicaments que vous prenez.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose habituelle est de 160 mg par jour (4 capsules). La dose devrait être prise au même moment de la journée, tous les jours. Avalez la capsule tout entière avec de l'eau. Ne pas mâcher, dissoudre ou ouvrir les capsules. Le médicament peut être pris avec ou sans nourriture.

Surdosage :

Si vous avez pris un plus grand nombre de capsules que celui qui vous a été prescrit, cessez de prendre Xtandi et communiquez avec votre médecin. Vous pourriez avoir un risque accru de convulsions.

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, et ce, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre Xtandi à l'heure habituelle, prenez la dose habituelle dès que vous vous en rappelez.
- Si vous oubliez de prendre Xtandi pendant toute la journée, prenez la dose habituelle le jour suivant.
- Si vous oubliez de prendre Xtandi pendant plus d'une journée, communiquez avec votre médecin immédiatement.

Ne doublez pas la dose pour compenser une dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, Xtandi peut entraîner des effets secondaires chez certains patients. Les effets secondaires suivants peuvent se produire lors du traitement par ce médicament :

Effets secondaires très fréquents (touchant plus d'une personne sur dix) :

- fatigue
- tension artérielle élevée
- mal de tête
- bouffée de chaleur

Effets secondaires fréquents (touchant moins d'une personne sur dix) :

- chutes
- fractures des os
- sentiment d'anxiété
- oubli
- troubles de la mémoire et difficulté à résoudre des problèmes.
- manque de concentration
- trouble de l'attention
- peau sèche, démangeaisons
- hypertrophie mammaire chez les hommes
- hématomes (bleus)
- saignements du nez
- varicelle
- étourdissements
- symptômes pseudogrippaux
- somnolence
- besoin incontrôlable de bouger une partie du corps, habituellement les jambes (syndrome des jambes sans repos)

Effets secondaires rares (touchant moins d'une personne sur 100) :

- hallucinations
- saignements du tube digestif
- infections

- convulsions
- diminution du nombre de globules blancs

Effets secondaires signalés après la commercialisation de fréquence inconnue :

- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) : les symptômes comprennent les convulsions, une aggravation des maux de tête, une altération de la conscience (y compris confusion, fatigue ou coma), une cécité ou d'autres troubles visuels.
- Vomissements
- Nausées
- Diarrhée
- Éruption cutanée
- Enflure de la langue, des lèvres ou de la gorge

Si vous ressentez un symptôme pouvant être une manifestation de troubles du rythme cardiaque, comme des étourdissements, des palpitations ou des évanouissements, vous devriez obtenir des soins médicaux immédiatement.

Environ 9 personnes sur 1000 qui prennent Xtandi risquent de souffrir de convulsions si elles ont déjà été traitées par le docétaxel, tandis que le risque est de 1 pour 1000 environ pour les patients n'ayant jamais reçu une chimiothérapie par le docétaxel. Le risque de convulsions augmente si vous prenez plus de la dose recommandée de ce médicament, si vous prenez d'autres médicaments, ou si vous êtes plus susceptible que d'habitude aux convulsions (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Informez votre médecin ou pharmacien si vous remarquez des effets secondaires lors du traitement par Xtandi, y compris des effets secondaires non mentionnés ci-dessus.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
Rares (peuvent se produire chez 0,1 à 1 % de personnes)			
Convulsions		✓	✓
Effets secondaires signalés après la commercialisation (fréquence inconnue)			
Enflure réversible à la partie arrière du cerveau qui peut être associée à une tension artérielle élevée et entraîner des maux de tête, une perte du langage ou de la vision, de la confusion et/ou des convulsions		✓	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par Xtandi, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15 et 30 °C. Garder le médicament hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.astellas.ca>

Ou en communiquant avec le promoteur, Astellas Pharma Canada, Inc., au : 1-888-338-1824

Xtandi^{MD} est une marque déposée d'Astellas Pharma inc.

Astellas Pharma Canada, Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 28 juillet 2017

17D049-XTA-CA