

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 60 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Erleada est indiqué

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

#### Posologie

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

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

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

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

## *Populations particulières*

### Sujets âgés

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

### Insuffisance rénale

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

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

### Insuffisance hépatique

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

Erleada n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère car aucune donnée n'est disponible dans cette population, et l'apalutamide est principalement éliminé par voie hépatique (voir rubrique 5.2).

### Population pédiatrique

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

### Mode d'administration

Voie orale.

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

## **4.3 Contre-indications**

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

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

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Convulsions

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

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

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

### Chutes et fractures

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

### Cardiopathie ischémique et anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire

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

### Utilisation concomitante d'autres médicaments

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

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

### Antécédents récents de maladies cardiovasculaires

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

### Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT

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

## Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

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

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

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

## Pneumopathie interstitielle diffuse

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse ont été observés chez des patients traités par l'apalutamide, y compris des cas d'issue fatale. En cas d'apparition aiguë et/ou d'aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires, le traitement par l'apalutamide doit être interrompu en attendant des examens complémentaires de ces symptômes. Si une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée, l'apalutamide doit être arrêté et un traitement approprié doit être initié si nécessaire (voir rubrique 4.8).

## Excipients

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

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

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

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

#### *Médicaments inhibiteurs du CYP2C8*

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

#### *Médicaments inhibiteurs du CYP3A4*

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

#### *Médicaments inducteurs du CYP3A4 ou du CYP2C8*

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

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

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

#### *Enzymes métabolisant les médicaments*

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

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

L'induction du CYP3A4 par l'apalutamide suggère que l'UDP-glucuronyltransférase (UGT) pourrait être également induite via l'activation du récepteur nucléaire PXR (Pregnane X receptor).

L'administration concomitante d'Erleada avec des médicaments qui sont des substrats de l'UGT (lévothyroxine, acide valproïque, par exemple) peut entraîner une exposition plus faible à ces médicaments. En cas de co-administration de substrats de l'UGT avec Erleada, il convient d'évaluer la perte d'efficacité du substrat ; un ajustement posologique du substrat peut être nécessaire pour maintenir des concentrations plasmatiques optimales.

#### *Transporteurs de médicaments*

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

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

#### *Analogue de la GnRH*

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

#### Médicaments allongeant l'intervalle QT

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

#### Population pédiatrique

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

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Contraception chez les hommes et femmes

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

#### Grossesse

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

#### Allaitement

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

#### Fertilité

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

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

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

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

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

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

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

**Tableau 1: Effets indésirables**

<b>Classe de Systèmes d'Organes</b>	<b>Effet indésirable et fréquence</b>
<b>Affections endocriniennes</b>	Fréquent : hypothyroïdie <sup>a</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Très fréquent : appétit diminué Fréquent : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
<b>Affections du système nerveux</b>	Fréquent : dysgueusie, anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire <sup>b</sup> Peu fréquent : convulsions <sup>c</sup> (voir rubrique 4.4), syndrome des jambes sans repos
<b>Affections cardiaques</b>	Fréquent : cardiopathie ischémique <sup>d</sup> Fréquence indéterminée : Allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
<b>Affections vasculaires</b>	Très fréquent : bouffée de chaleur, hypertension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Fréquence indéterminée : pneumopathie interstitielle diffuse <sup>f</sup>



<b>Affections gastrointestinales</b>	Très fréquent : diarrhée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Très fréquent : éruption cutanée <sup>c</sup>
	Fréquent : prurit, alopecie
	Fréquence indéterminée : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) <sup>f</sup> , syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (SJS/NET) <sup>f</sup>
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	Très fréquent : fractures <sup>g</sup> , arthralgie
	Fréquent : spasme musculaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent : fatigue
<b>Investigations</b>	Très fréquent : perte de poids
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>	Très fréquent : chutes

<sup>a</sup> Inclut hypothyroïdie, augmentation de la thyroïdostimuline sanguine, diminution de la thyroxine, thyroïdite auto-immune, diminution de la thyroxine libre, diminution de la triiodothyronine

<sup>b</sup> Inclut accident ischémique transitoire, accident cérébrovasculaire, trouble cérébrovasculaire, accident ischémique cérébral, artériosclérose carotidienne, sténose carotidienne, hémiparésie, infarctus lacunaire, accident vasculaire cérébral lacunaire, infarctus cérébral thrombotique, encéphalopathie vasculaire, infarctus cérébelleux, infarctus cérébral et ischémie cérébrale

<sup>c</sup> Inclut morsure de langue

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

<sup>e</sup> Voir « Éruption cutanée » à la rubrique « Description d'une sélection d'effets indésirables »

<sup>f</sup> Voir rubrique 4.4

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

## Description d'une sélection d'effets indésirables

### *Éruption cutanée*

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

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

### *Chutes et fractures*

Dans l'étude ARN-509-003, des fractures ont été rapportées chez 11,7 % des patients traités par apalutamide et 6,5 % des patients traités par placebo. La moitié des patients a subi une chute dans les 7 jours précédant l'événement de fracture dans les deux groupes de traitement. Des chutes ont été rapportées chez 15,6 % des patients traités par apalutamide *versus* 9,0 % des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.4).

### *Cardiopathie ischémique et anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire*

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

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

### *Hypothyroïdie*

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

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

#### Mécanisme d'action

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

#### Électrophysiologie cardiaque

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

#### Efficacité et sécurité clinique

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

#### *TITAN: Cancer de la Prostate Métastatique Hormonosensible (mHSPC)*

TITAN était une étude clinique multicentrique, multinationale, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, au cours de laquelle 1 052 patients atteints de mHSPC ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit l'apalutamide par voie orale à la dose de 240 mg une fois par jour (N = 525) soit un placebo une fois par jour (N = 527). Tous les patients devaient présenter au moins une métastase osseuse à la scintigraphie osseuse au Technetium<sup>99m</sup>. Les patients étaient exclus si la localisation des métastases était limitée aux ganglions lymphatiques ou aux viscères (par exemple, foie ou poumon). Tous les patients inclus dans l'étude TITAN ont reçu un traitement concomitant par analogue de la GnRH ou avaient précédemment subi une orchidectomie bilatérale. Environ 11 % des patients avaient reçu un traitement préalable par docétaxel (maximum de 6 cycles, dernière dose ≤ 2 mois avant la randomisation et réponse maintenue avant la randomisation). Les critères d'exclusion incluait la présence de métastases cérébrales connues ; un traitement antérieur par un autre antiandrogène de nouvelle génération (par exemple enzalutamide), par un inhibiteur du CYP17 (par exemple l'acétate d'abiratérone), par une immunothérapie (par exemple sipuleucel-T), par un agent radiopharmaceutique ou par un autre traitement du cancer de la prostate ; ou des antécédents de convulsions ou un état pouvant prédisposer à des convulsions. Les patients ont été stratifiés selon leur score de Gleason au diagnostic, l'utilisation précédente de docétaxel, et la région géographique. Les patients atteints de mHSPC haut et bas volume étaient éligibles pour cette étude. Une maladie de haut volume était définie par la présence de métastases viscérales et d'au moins 1 lésion osseuse ou par la présence d'au moins 4 lésions osseuses, avec au moins 1 lésion osseuse en dehors de la colonne vertébrale ou du bassin. Une maladie de bas volume était définie par la présence de lésion(s) osseuse(s) ne répondant pas à la définition du haut volume.

Les caractéristiques démographiques des patients et de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras de traitement. L'âge médian était de 68 ans (intervalle : 43-94), et 23 % des patients étaient âgés d'au moins 75 ans. La distribution selon l'origine ethnique était la suivante : 68 % de

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

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

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

Critère	Erleada N=525	Placebo N=527
<b>Survie globale primaire<sup>a</sup></b>		
Décès (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)
Hazard Ratio (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,671 (0,507 - 0,890)	
p-value <sup>c</sup>	0,0053	
<b>Survie globale actualisée<sup>d</sup></b>		
Décès (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	NE (NE - NE)	52 (42, NE)
Hazard Ratio (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,651 (0,534 - 0,793)	
p-value <sup>c,e</sup>	< 0,0001	
<b>Survie sans progression radiologique</b>		
Progression de la maladie ou décès (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	NE (NE - NE)	22,08 (18,46 - 32,92)
Hazard Ratio (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,484 (0,391 - 0,600)	
p-value <sup>c</sup>	<0,0001	

<sup>a</sup> Basée sur l'analyse intermédiaire prédéfinie avec une durée médiane de suivi de 22 mois.

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

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

<sup>d</sup> Durée médiane de suivi de 44 mois.

<sup>e</sup> Cette valeur de p est nominale plutôt que d'être utilisée pour un test statistique formel.

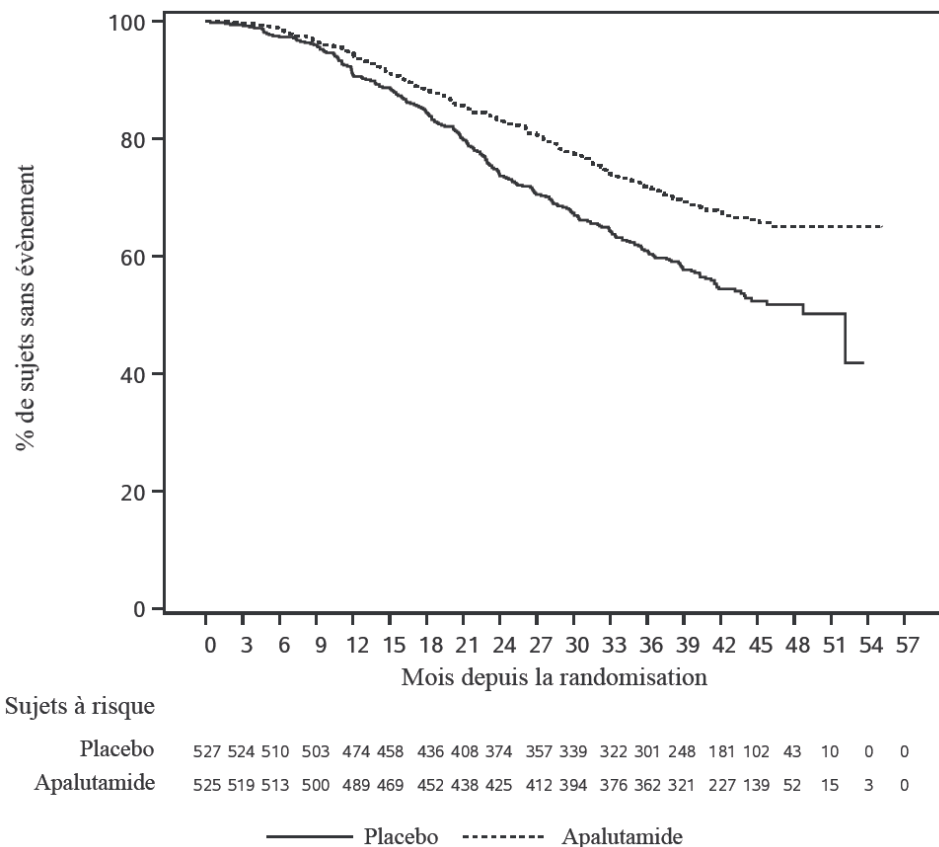
NE = Non évaluable

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

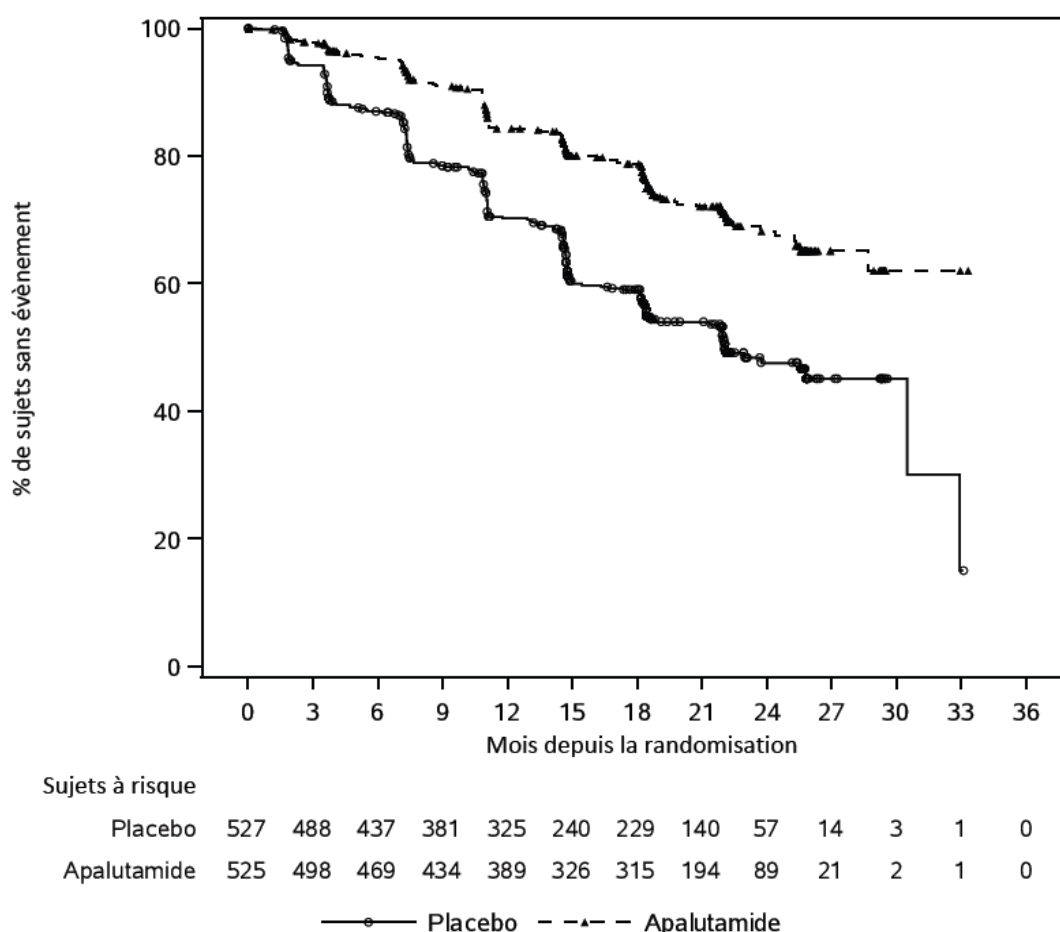
Une amélioration similaire de la rPFS a été observée dans les différents sous-groupes de patients, notamment avec maladie de haut ou bas volume, stade métastatique au diagnostic (M0 ou M1), utilisation précédente de docétaxel (oui ou non), âge (< 65 ans, ≥ 65 ans ou ≥ 75 ans), PSA à l'inclusion supérieur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

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

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



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



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

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

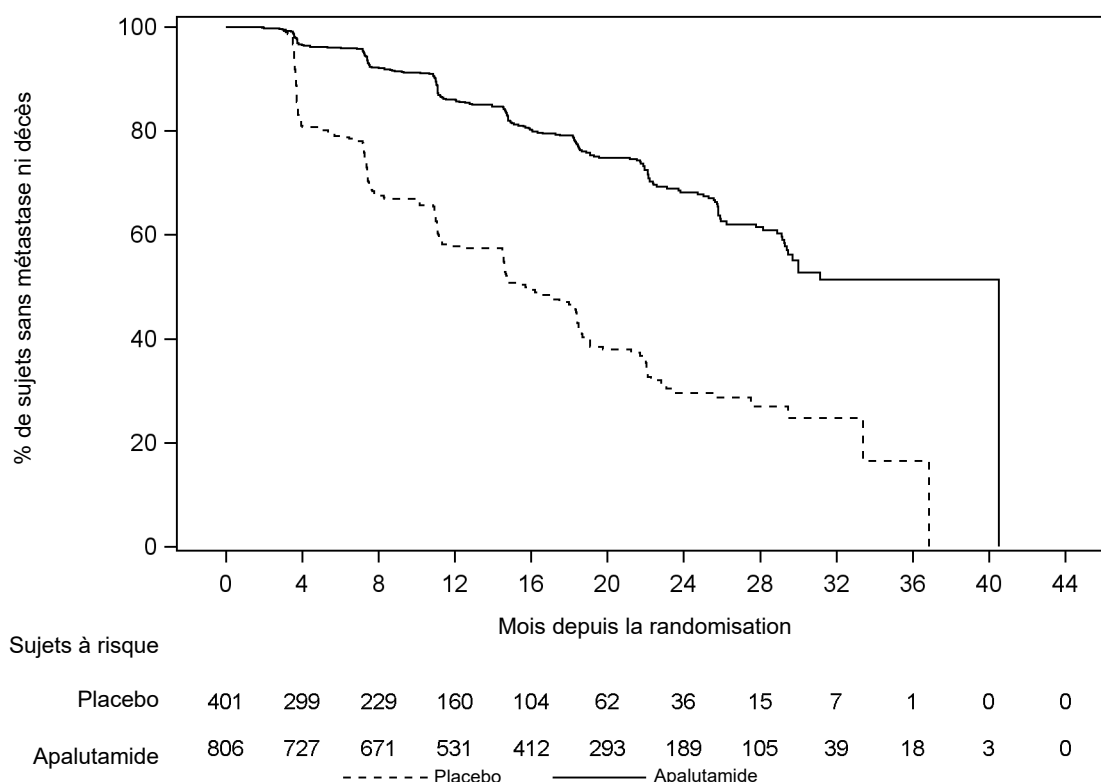
Dans une étude clinique multicentrique, en double aveugle (Étude ARN-509-003), au total, 1 207 patients atteints d'un nmCRPC ont été randomisés selon un rapport de 2:1 en vue de recevoir apalutamide par voie orale à la dose de 240 mg une fois par jour en association avec un traitement par suppression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

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

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

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

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

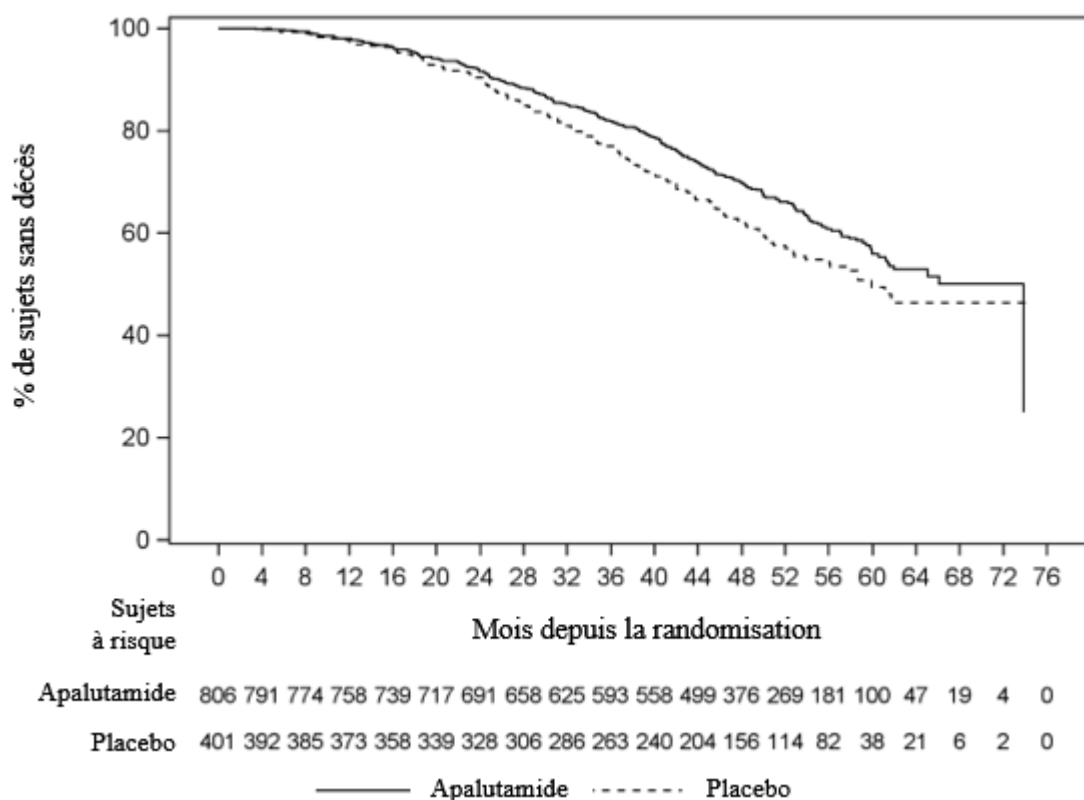


En tenant compte de toutes les données, les patients traités par Erleada et ADT ont montré une amélioration significative par rapport à ceux traités par ADT seule pour les critères d'évaluation secondaires suivants : temps jusqu'à métastase (HR = 0,28 ; IC à 95 % : 0,23-0,34 ; p < 0,0001), survie sans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

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

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

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



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

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



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

### Population pédiatrique

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

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

### Absorption

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

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

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

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

## Distribution

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

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

## Biotransformation

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

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

## Élimination

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

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

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

## Populations particulières

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

### *Insuffisance rénale*

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

### *Insuffisance hépatique*

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

### *Origine ethnique*

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

### *Âge*

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

L'apalutamide n'a pas montré de potentiel génotoxique dans une série de tests standards *in vitro* et *in vivo*.

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

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

La fertilité masculine est susceptible d'être altérée lors du traitement par l'apalutamide d'après les résultats des études de toxicologie en administration répétée correspondant à l'activité pharmacologique de l'apalutamide. Lors d'études de toxicité par administration répétée chez des rats et des chiens mâles, une atrophie, une aspermie/hypospermie, une dégénérescence et/ou une hyperplasie ou une hypertrophie du système reproducteur ont été observées à des doses correspondant à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés chez l'homme, d'après l'ASC.

Au cours d'une étude de fertilité chez des rats mâles, une diminution de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes, de l'accouplement et des taux de fertilité (après accouplement avec des femelles non traitées) ainsi qu'une réduction de la masse pondérale des glandes sexuelles secondaires et de l'épididyme ont été observées après 4 semaines d'administration à des doses correspondant à des

niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés chez l'homme, d'après l'ASC. Les effets sur les rats mâles étaient réversibles 8 semaines après la dernière administration d'apalutamide.

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

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

#### Pelliculage

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

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

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

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

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

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de la première autorisation : 14 Janvier 2019  
Date du dernier renouvellement : 22 Septembre 2023

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erleada 240 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg d'apalutamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Erleada est indiqué

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Posologie

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

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

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

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

## *Populations particulières*

### *Sujets âgés*

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

### *Insuffisance rénale*

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

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

### *Insuffisance hépatique*

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

Erleada n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère car aucune donnée n'est disponible dans cette population, et l'apalutamide est principalement éliminé par voie hépatique (voir rubrique 5.2).

### *Population pédiatrique*

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

### *Mode d'administration*

Voie orale.

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

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

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

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

## *Administration par sonde de nutrition nasogastrique*

Le comprimé d'Erleada 240 mg peut également être administré par une sonde de nutrition nasogastrique (sonde NG) 8 CH ou plus, comme suit :

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

### **4.3 Contre-indications**

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

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Convulsions

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

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

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

#### Chutes et fractures

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

#### Cardiopathie ischémique et anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire

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



### Utilisation concomitante d'autres médicaments

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

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

### Antécédents récents de maladies cardiovasculaires

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

### Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT

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

### Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

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

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

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

### Pneumopathie interstitielle diffuse

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

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

### Excipients

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

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

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

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

##### *Médicaments inhibiteurs du CYP2C8*

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

##### *Médicaments inhibiteurs du CYP3A4*

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

##### *Médicaments inducteurs du CYP3A4 ou du CYP2C8*

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

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

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

### *Enzymes métabolisant les médicaments*

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

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

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

### *Transporteurs de médicaments*

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

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

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

#### Analogue de la GnRH

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

#### Médicaments allongeant l'intervalle QT

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

#### Population pédiatrique

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

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Contraception chez les hommes et femmes

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

#### Grossesse

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

#### Allaitement

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

#### Fertilité

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

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

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

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

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

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

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

**Tableau 1: Effets indésirables**

<b>Classe de Systèmes d'Organes</b>	<b>Effet indésirable et fréquence</b>
<b>Affections endocriniennes</b>	Fréquent : hypothyroïdie <sup>a</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Très fréquent : appétit diminué Fréquent : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
<b>Affections du système nerveux</b>	Fréquent : dysgueusie, anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire <sup>b</sup> Peu fréquent : convulsions <sup>c</sup> (voir rubrique 4.4), syndrome des jambes sans repos
<b>Affections cardiaques</b>	Fréquent : cardiopathie ischémique <sup>d</sup> Fréquence indéterminée : Allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
<b>Affections vasculaires</b>	Très fréquent : bouffée de chaleur, hypertension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Fréquence indéterminée : pneumopathie interstitielle diffuse <sup>f</sup>
<b>Affections gastrointestinales</b>	Très fréquent : diarrhée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Très fréquent : éruption cutanée <sup>e</sup> Fréquent : prurit, alopecie Fréquence indéterminée : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) <sup>f</sup> , syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (SJS/NET) <sup>f</sup>
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	Très fréquent : fractures <sup>g</sup> , arthralgie Fréquent : spasme musculaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent : fatigue
<b>Investigations</b>	Très fréquent : perte de poids
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>	Très fréquent : chutes

- 
- <sup>a</sup> Inclut hypothyroïdie, augmentation de la thyroïdostimuline sanguine, diminution de la thyroxine, thyroïdite auto-immune, diminution de la thyroxine libre, diminution de la triiodothyronine
- <sup>b</sup> Inclut accident ischémique transitoire, accident cérébrovasculaire, trouble cérébrovasculaire, accident ischémique cérébral, artériosclérose carotidienne, sténose carotidienne, hémiparésie, infarctus lacunaire, accident vasculaire cérébral lacunaire, infarctus cérébral thrombotique, encéphalopathie vasculaire, infarctus cérébelleux, infarctus cérébral et ischémie cérébrale
- <sup>c</sup> Inclut morsure de langue
- <sup>d</sup> Inclut angine de poitrine, angor instable, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde aigu, occlusion artérielle coronaire, sténose artérielle coronaire, syndrome coronaire aigu, athérosclérose de l'artère coronaire, épreuve d'effort cardiaque anormale, troponine augmentée, ischémie myocardique
- <sup>e</sup> Voir « Éruption cutanée » à la rubrique « Description d'une sélection d'effets indésirables »
- <sup>f</sup> Voir rubrique 4.4
- <sup>g</sup> Inclut fracture des côtes, fracture vertébrale lombaire, fracture rachidienne par compression, fracture rachidienne, fracture du pied, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, fracture vertébrale thoracique, fracture du membre supérieur, fracture du sacrum, fracture de la main, fracture du pubis, fracture acétabulaire, fracture de la cheville, fracture par compression, fracture du cartilage costal, fracture des os du visage, fracture du membre inférieur, fracture ostéoporotique, fracture du poignet, fracture avulsion, fracture du péroné, fracture du coccyx, fracture du bassin, fracture du radius, fracture du sternum, fracture de fatigue, fracture de stress, fracture traumatique, fracture des vertèbres cervicales, fracture du col du fémur, fracture du tibia. Voir ci-dessous.

## Description d'une sélection d'effets indésirables

### *Éruption cutanée*

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

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

### *Chutes et fractures*

Dans l'étude ARN-509-003, des fractures ont été rapportées chez 11,7 % des patients traités par apalutamide et 6,5 % des patients traités par placebo. La moitié des patients a subi une chute dans les 7 jours précédant l'événement de fracture dans les deux groupes de traitement. Des chutes ont été rapportées chez 15,6 % des patients traités par apalutamide *versus* 9,0 % des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.4).

### *Cardiopathie ischémique et anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire*

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

2 patients (0,2 %) ayant reçu le placebo sont décédés d'une cardiopathie ischémique (voir rubrique 4.4).

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

### *Hypothyroïdie*

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

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

### Mécanisme d'action

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

### Électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'apalutamide à la dose de 240 mg une fois par jour sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude multicentrique, en ouvert, non contrôlée, à un seul bras, consacrée au QT, menée chez 45 patients atteint de CRPC. A l'état d'équilibre, la variation moyenne maximum du QTcF par rapport

à la référence était de 12,4 ms (borne supérieure de l'IC bilatéral à 90 % : 16,0 ms). Une analyse exposition/QT a suggéré une augmentation du QTcF dépendante de la concentration d'apalutamide et de son métabolite actif.

### Efficacité et sécurité clinique

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

#### *TITAN: Cancer de la Prostate Métastatique Hormonosensible (mHSPC)*

TITAN était une étude clinique multicentrique, multinationale, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, au cours de laquelle 1 052 patients atteints de mHSPC ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit l'apalutamide par voie orale à la dose de 240 mg une fois par jour (N = 525) soit un placebo une fois par jour (N = 527). Tous les patients devaient présenter au moins une métastase osseuse à la scintigraphie osseuse au Technetium<sup>99m</sup>. Les patients étaient exclus si la localisation des métastases était limitée aux ganglions lymphatiques ou aux viscères (par exemple, foie ou poumon). Tous les patients inclus dans l'étude TITAN ont reçu un traitement concomitant par analogue de la GnRH ou avaient précédemment subi une orchidectomie bilatérale. Environ 11 % des patients avaient reçu un traitement préalable par docétaxel (maximum de 6 cycles, dernière dose ≤ 2 mois avant la randomisation et réponse maintenue avant la randomisation). Les critères d'exclusion incluaient la présence de métastases cérébrales connues ; un traitement antérieur par un autre antiandrogène de nouvelle génération (par exemple enzalutamide), par un inhibiteur du CYP17 (par exemple l'acétate d'abiratéron), par une immunothérapie (par exemple sipuleucel-T), par un agent radiopharmaceutique ou par un autre traitement du cancer de la prostate ; ou des antécédents de convulsions ou un état pouvant prédisposer à des convulsions. Les patients ont été stratifiés selon leur score de Gleason au diagnostic, l'utilisation précédente de docétaxel, et la région géographique. Les patients atteints de mHSPC haut et bas volume étaient éligibles pour cette étude. Une maladie de haut volume était définie par la présence de métastases viscérales et d'au moins 1 lésion osseuse ou par la présence d'au moins 4 lésions osseuses, avec au moins 1 lésion osseuse en dehors de la colonne vertébrale ou du bassin. Une maladie de bas volume était définie par la présence de lésion(s) osseuse(s) ne répondant pas à la définition du haut volume.

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

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



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

Critère	Erleada N=525	Placebo N=527
<b>Survie globale primaire<sup>a</sup></b>		
Décès (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	NE (NE - NE)	NE (NE - NE)
Hazard Ratio (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,671 (0,507 - 0,890)	
p-value <sup>c</sup>	0,0053	
<b>Survie globale actualisée<sup>d</sup></b>		
Décès (%)	170 (32 %)	235 (45 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	NE (NE - NE)	52 (42, NE)
Hazard Ratio (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,651 (0,534 - 0,793)	
p-value <sup>c,e</sup>	< 0,0001	
<b>Survie sans progression radiologique</b>		
Progression de la maladie ou décès (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Médiane en mois (IC à 95 %)	NE (NE - NE)	22,08 (18,46 - 32,92)
Hazard Ratio (IC à 95 %) <sup>b</sup>	0,484 (0,391 - 0,600)	
p-value <sup>c</sup>	<0,0001	

<sup>a</sup> Basée sur l'analyse intermédiaire prédéfinie avec une durée médiane de suivi de 22 mois.

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

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

<sup>d</sup> Durée médiane de suivi de 44 mois.

<sup>e</sup> Cette valeur de p est nominale plutôt que d'être utilisée pour un test statistique formel.

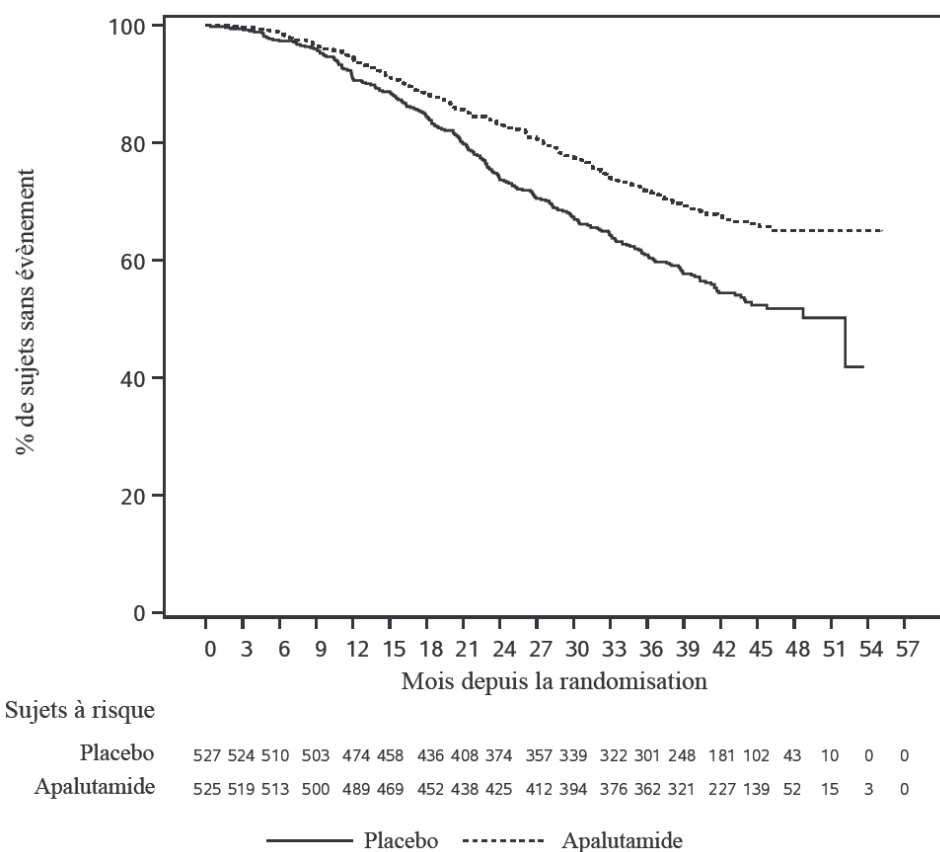
NE = Non évaluable

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

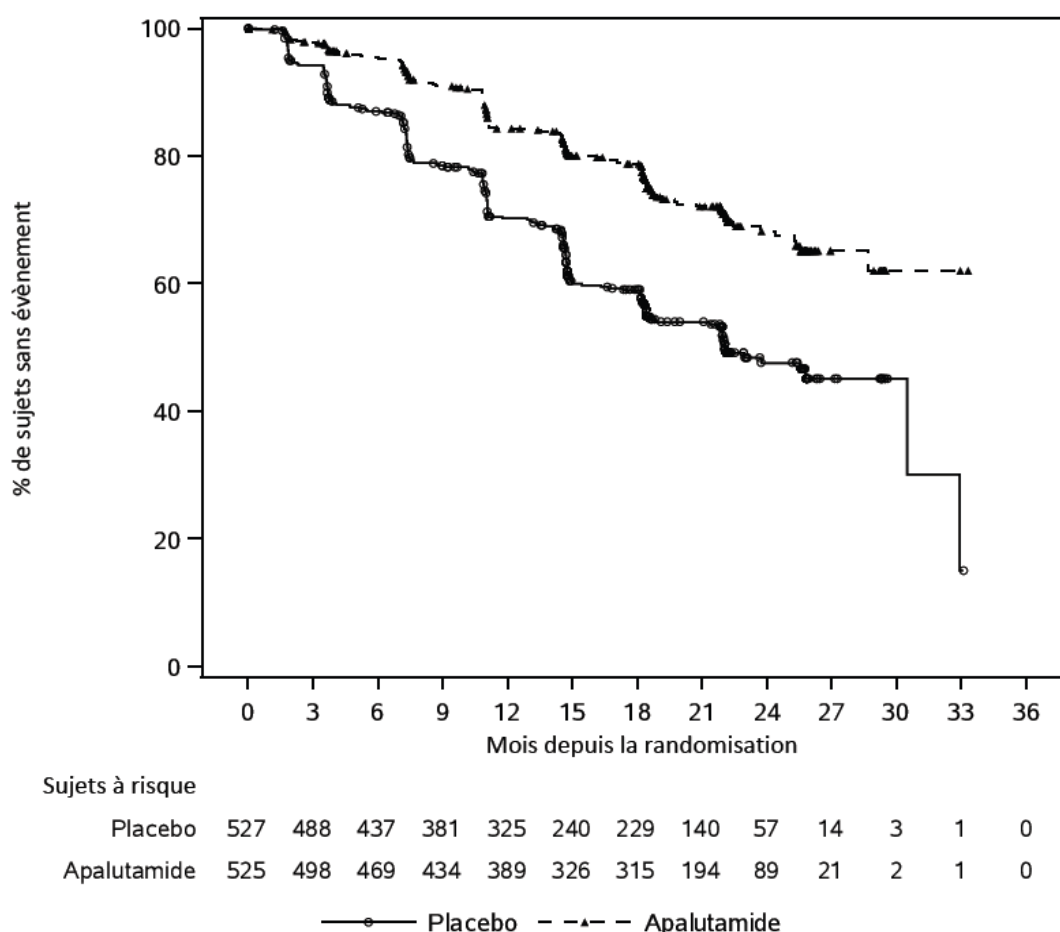
Une amélioration similaire de la rPFS a été observée dans les différents sous-groupes de patients, notamment avec maladie de haut ou bas volume, stade métastatique au diagnostic (M0 ou M1), utilisation précédente de docétaxel (oui ou non), âge (< 65 ans,  $\geq 65$  ans ou  $\geq 75$  ans), PSA à l'inclusion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

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

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



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



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

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

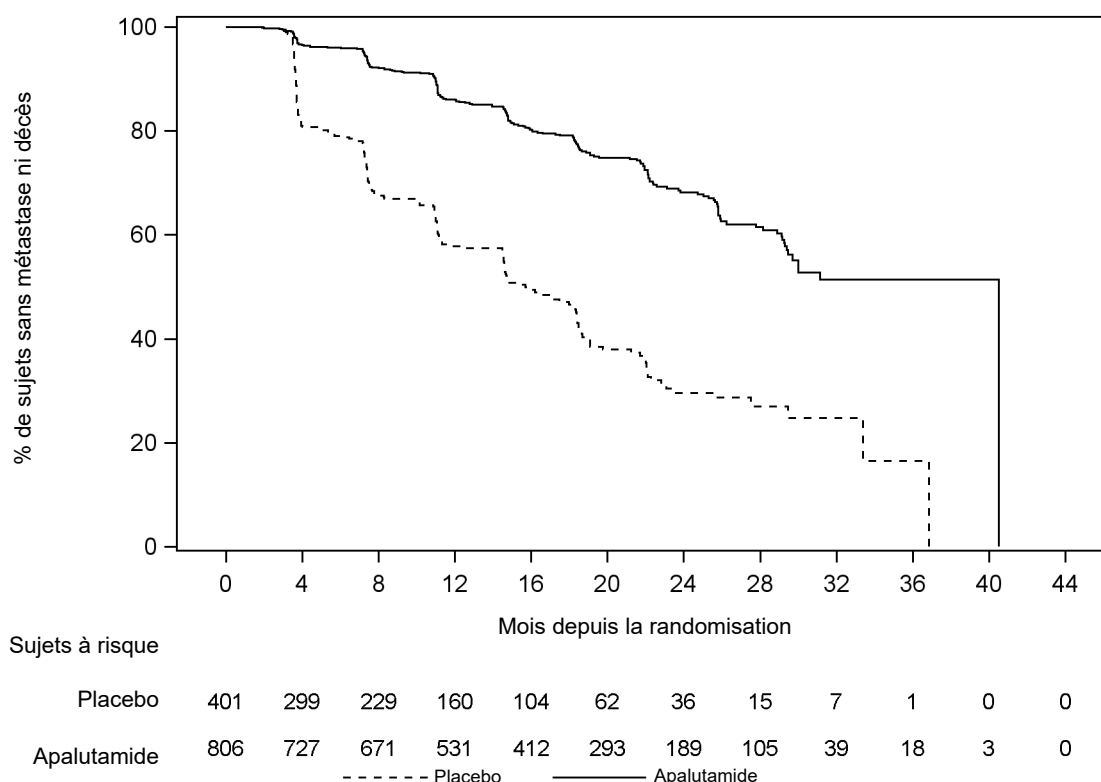
Dans une étude clinique multicentrique, en double aveugle (Étude ARN-509-003), au total, 1 207 patients atteints d'un nmCRPC ont été randomisés selon un rapport de 2:1 en vue de recevoir apalutamide par voie orale à la dose de 240 mg une fois par jour en association avec un traitement par suppression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

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

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

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

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

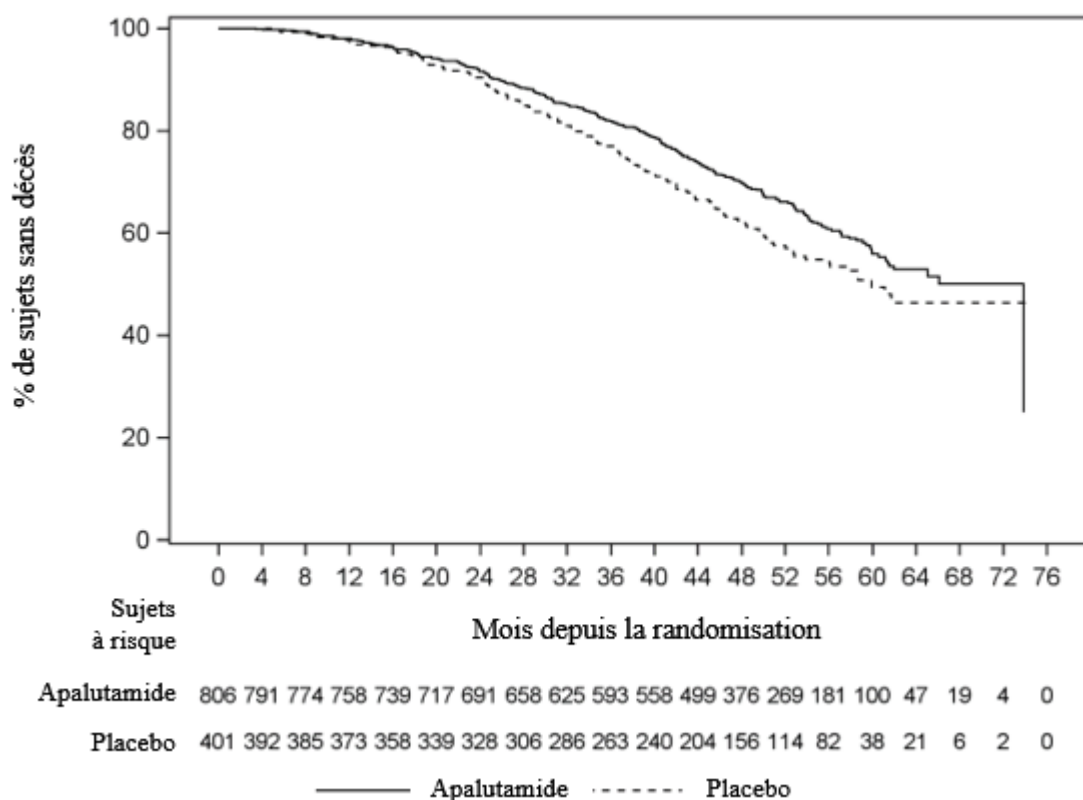


En tenant compte de toutes les données, les patients traités par Erleada et ADT ont montré une amélioration significative par rapport à ceux traités par ADT seule pour les critères d'évaluation secondaires suivants : temps jusqu'à métastase (HR = 0,28 ; IC à 95 % : 0,23-0,34 ; p < 0,0001), survie sans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

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

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

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



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

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

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

### Population pédiatrique

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

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

### Absorption

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

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

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

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

## Distribution

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

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

## Biotransformation

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

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

## Élimination

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

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

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

## Populations particulières

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

### *Insuffisance rénale*

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

### *Insuffisance hépatique*

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

### *Origine ethnique*

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

### *Âge*

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

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

L'apalutamide n'a pas montré de potentiel génotoxique dans une série de tests standards *in vitro* et *in vivo*.

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

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

La fertilité masculine est susceptible d'être altérée lors du traitement par l'apalutamide d'après les résultats des études de toxicologie en administration répétée correspondant à l'activité pharmacologique de l'apalutamide. Lors d'études de toxicité par administration répétée chez des rats et des chiens mâles, une atrophie, une aspermie/hypospermie, une dégénérescence et/ou une hyperplasie ou une hypertrophie du système reproducteur ont été observées à des doses correspondant à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés chez l'homme, d'après l'ASC.

Au cours d'une étude de fertilité chez des rats mâles, une diminution de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes, de l'accouplement et des taux de fertilité (après accouplement avec des femelles non traitées) ainsi qu'une réduction de la masse pondérale des glandes sexuelles secondaires et de l'épididyme ont été observées après 4 semaines d'administration à des doses correspondant à des



niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés chez l'homme, d'après l'ASC. Les effets sur les rats mâles étaient réversibles 8 semaines après la dernière administration d'apalutamide.

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

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

#### Pelliculage

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

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

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

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

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

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

Date de la première autorisation : 14 Janvier 2019  
Date du dernier renouvellement : 22 Septembre 2023

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

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

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

Janssen Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
Latina 04100, Italie

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

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

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE 60 mg (FLACON)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 60 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

120 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Avaler les comprimés en entier.  
Lire la notice avant utilisation.  
Ne pas avaler ni jeter l'agent dessiccateur.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

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

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

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

EU/1/18/1342/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erleada 60 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON 60 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 60 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Chaque comprimé contient 60 mg d'apalutamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

120 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Avaler les comprimés en entier.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

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

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

EU/1/18/1342/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE 60 mg (28 jours)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 60 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

112 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Avaler les comprimés en entier.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

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

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

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

EU/1/18/1342/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erleada 60 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE 60 mg (30 jours)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 60 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

120 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Avaler les comprimés en entier.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

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

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

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

EU/1/18/1342/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erleada 60 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTUI EXTÉRIEUR 60 mg (28 jours)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 60 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés par étui

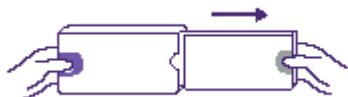
**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Avaler les comprimés en entier.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

(1) Appuyer et maintenir enfoncé



(2) Tirer



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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

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

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

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

EU/1/18/1342/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erleada 60 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**



**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTUI EXTÉRIEUR 60 mg (30 jours)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 60 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

24 comprimés pelliculés par étui

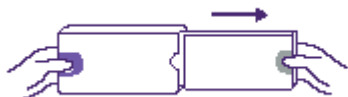
**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Avaler les comprimés en entier.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

(1) Appuyer et maintenir enfoncé



(2) Tirer



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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

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

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

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

EU/1/18/1342/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erleada 60 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

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

**ÉTUI INTÉRIEUR 60 mg (28 jours)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 60 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Replier pour fermer



Déplier pour ouvrir



Lundi  
Mardi  
Mercredi  
Jeudi  
Vendredi  
Samedi  
Dimanche

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

**ÉTUI INTÉRIEUR 60 mg (30 jours)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 60 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Replier pour fermer



Déplier pour ouvrir



Indiquez vos jours de la semaine

Date de début :

Jour

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

**PLAQUETTE 60 mg (12 unités) (plaquette contenue dans l'étui intérieur)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 60 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

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

**PLAQUETTE 60 mg (16 unités) (plaquette contenue dans l'étui intérieur)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 60 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE 240 mg (FLACON)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 240 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg d'apalutamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Un comprimé par jour  
Avaler le comprimé en entier.  
Lire la notice avant utilisation.  
Ne pas avaler ni jeter l'agent dessiccateur.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

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

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

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

EU/1/18/1342/006

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erleada 240 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON 240 mg**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 240 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Chaque comprimé contient 240 mg d'apalutamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Un comprimé par jour  
Avaler le comprimé en entier.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

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

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

EU/1/18/1342/006

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE 240 mg (28 jours)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 240 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg d'apalutamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Un comprimé par jour  
Avaler le comprimé en entier.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

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

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

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

EU/1/18/1342/004

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erleada 240 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE 240 mg (30 jours)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 240 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg d'apalutamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Un comprimé par jour  
Avaler le comprimé en entier.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

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

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

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

EU/1/18/1342/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erleada 240 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

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

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTUI EXTÉRIEUR 240 mg (28 jours)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 240 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg d'apalutamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

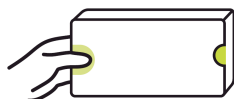
**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés par étui

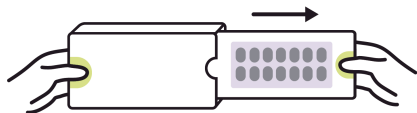
**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Un comprimé par jour  
Avaler le comprimé en entier.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

(1) Appuyer et maintenir enfoncé



(2) Tirer



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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

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

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

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

EU/1/18/1342/004

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erleada 240 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTUI EXTÉRIEUR 240 mg (30 jours)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 240 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg d'apalutamide.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

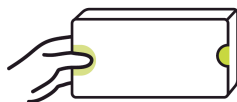
**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés pelliculés par étui

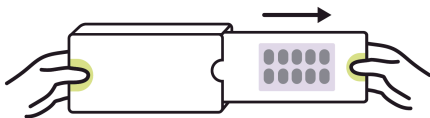
**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Un comprimé par jour  
Avaler le comprimé en entier.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

(1) Appuyer et maintenir enfoncé



(2) Tirer



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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

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

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

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

EU/1/18/1342/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Erleada 240 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

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

**ÉTUI INTÉRIEUR 240 mg (28 jours)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 240 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Janssen-Cilag International NV

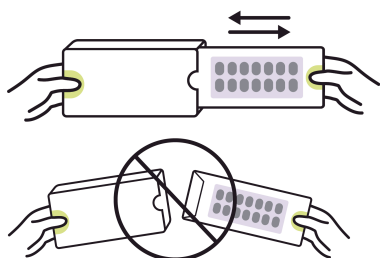
**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**



Date de début : \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_  
Un comprimé par jour

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

**ÉTUI INTÉRIEUR 240 mg (30 jours)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 240 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Janssen-Cilag International NV

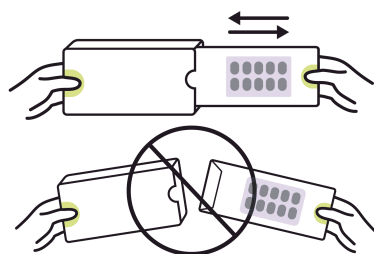
**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**



Date de début : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Un comprimé par jour



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

**PLAQUETTE 240 mg (14 unités) (plaquette contenue dans l'étui intérieur)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 240 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

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

**PLAQUETTE 240 mg (10 unités) (plaquette contenue dans l'étui intérieur)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Erleada 240 mg comprimés pelliculés  
apalutamide

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

Janssen-Cilag International NV

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## Notice : Informations de l'utilisateur

### Erleada 60 mg comprimés pelliculés apalutamide

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

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

#### **Que contient cette notice ?**

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

#### **1. Qu'est-ce qu'Erleada et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce qu'Erleada**

Erleada est un médicament anticancéreux qui contient une substance active appelée « apalutamide ».

##### **Dans quel cas Erleada est-il utilisé**

Il est utilisé pour soigner les hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate qui :

- a métastasé vers d'autres parties du corps et répond encore aux traitements médicaux ou chirurgicaux qui abaissent le taux de testostérone (également appelé cancer de la prostate hormonosensible).
- n'a pas métastasé vers d'autres parties du corps, et ne répond plus à un traitement médical ou chirurgical qui abaisse le taux de testostérone (également appelé cancer de la prostate résistant à la castration).

##### **Comment fonctionne Erleada**

Erleada agit en bloquant l'activité d'hormones appelées androgènes (telles que la testostérone). Les androgènes peuvent favoriser la croissance du cancer. En bloquant les androgènes, l'apalutamide empêche les cellules cancéreuses de la prostate de croître et de se diviser.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Erleada**

##### **Ne prenez jamais Erleada**

- si vous êtes allergique à l'apalutamide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes une femme enceinte ou susceptible de l'être (voir la rubrique Grossesse et contraception, ci-dessous pour plus d'informations).

Ne prenez pas ce médicament si vous présentez l'une des situations évoquées ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament :

- si vous avez déjà eu des crises convulsives ou des crises épileptiques dans le passé.
- si vous prenez des médicaments destinés à empêcher la formation de caillots sanguins (tels que la warfarine, l'acénocoumarol).
- si vous avez une affection cardiaque ou vasculaire, notamment des troubles du rythme cardiaque (arythmies).
- si vous avez déjà eu une éruption cutanée étendue, une température corporelle élevée et des ganglions lymphatiques gonflés (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ou syndrome DRESS) ou une éruption cutanée sévère ou une desquamation de la peau, des cloques et/ou des ulcères de la bouche (syndrome de Stevens Johnson/nécrolyse épidermique toxique ou SJS/TEN) après avoir pris Erleada ou d'autres médicaments apparentés.

Si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

## **Chutes et fractures**

Des cas de chutes ont été observés chez des patients prenant Erleada. Veillez particulièrement à éviter tout risque de chute. Des fractures osseuses ont été observées chez des patients prenant ce médicament.

## **Maladie cardiaque, accident vasculaire cérébral ou mini accident vasculaire cérébral**

Une obstruction des artères du cœur ou dans une partie du cerveau pouvant conduire au décès est survenue chez certains patients au cours d'un traitement par Erleada.

Vous serez suivi par votre professionnel de santé à la recherche de signes ou symptômes de troubles cardiaques ou cérébraux au cours de votre traitement par ce médicament.

Contactez votre professionnel de santé ou rendez-vous immédiatement au service d'urgences le plus proche si vous présentez :

- une douleur dans la poitrine ou un inconfort au repos ou lors d'activités, ou
- un essoufflement, ou
- une faiblesse/paralysie musculaire dans n'importe quelle partie du corps, ou
- des difficultés à parler.

Si vous prenez des médicaments, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien afin de vérifier qu'ils ne sont pas associés à un risque accru de convulsions, de saignement ou de trouble cardiaque.

## **Effets Indésirables Cutanés Sévères (SCAR)**

Des effets indésirables cutanés sévères (SCAR), notamment une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ou un syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (SJS/TEN), ont été rapportés lors de l'utilisation d'Erleada. Le syndrome DRESS peut se manifester par une éruption cutanée généralisée, une température corporelle élevée et un gonflement des ganglions lymphatiques. Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou la nécrolyse épidermique toxique (NET) peuvent apparaître initialement sous forme de tâches rougeâtres, circulaires ou en forme de « cocarde », souvent avec des cloques au centre, au niveau du tronc. Des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux (yeux rouges et gonflés) peuvent également apparaître. Ces éruptions cutanées graves sont souvent précédées de fièvre et/ou de symptômes ressemblant à la grippe. Ces éruptions cutanées peuvent évoluer vers une desquamation généralisée de la peau et des complications peuvent engager le pronostic vital ou être d'issue fatale.

Si vous développez une éruption cutanée grave ou un autre de ces symptômes, arrêtez de prendre ce médicament et contactez votre médecin ou consultez le immédiatement.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Voir rubrique « Effets indésirables graves » au début de la rubrique 4 pour plus d'information.

### **Pneumopathie interstitielle diffuse**

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (inflammation non infectieuse à l'intérieur des poumons pouvant entraîner des lésions permanentes) ont été observés chez des patients prenant Erleada, y compris des cas d'issue fatale. Les symptômes de la pneumopathie interstitielle diffuse sont la toux et l'essoufflement, parfois accompagnés de fièvre, qui ne sont pas causés par l'activité physique.

Consultez immédiatement un médecin si vous présentez des symptômes pouvant être des signes de pneumopathie interstitielle diffuse.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Si ce médicament est accidentellement ingéré par un enfant ou un adolescent :

- rendez vous à l'hôpital immédiatement
- emportez cette notice avec vous pour la montrer au médecin des urgences.

### **Autres médicaments et Erleada**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Erleada peut modifier le mode d'action de certains autres médicaments. De même, certains autres médicaments peuvent modifier le mode d'action d'Erleada.

En particulier, veuillez informer votre médecin si vous prenez des médicaments :

- qui abaissent le taux de graisse dans le sang (tel que le gemfibrozil)
- qui traitent les infections bactériennes (tels que la moxifloxacine, la clarithromycine)
- qui traitent les infections fongiques (tels que l'itraconazole, le kétoconazole)
- qui traitent l'infection au VIH (tels que le ritonavir, l'éfavirenz, le darunavir)
- qui traitent l'anxiété (tels que le midazolam, le diazépam)
- qui traitent l'épilepsie (tels que la phénytoïne, l'acide valproïque)
- qui traitent le reflux gastro-œsophagien (affection caractérisée par un excès d'acide dans l'estomac) (tel que l'oméprazole)
- qui empêchent la formation de caillots sanguins (tels que la warfarine, le clopidogrel, le dabigatran étexilate)
- qui traitent le rhume des foins et les allergies (tel que la fexofénadine)
- qui abaissent le taux de cholestérol (tels que les statines, comme la rosuvastatine, la simvastatine)
- qui traitent les troubles cardiaques ou qui abaissent la tension artérielle (tels que la digoxine, la fêlodypine)
- qui traitent les troubles du rythme cardiaque (tels que la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide)
- qui traitent les troubles de la thyroïde (tel que la lévothyroxine)
- qui traitent la goutte (tel que la colchicine)
- qui abaissent la glycémie (tel que le répaglinide)
- qui traitent le cancer (tels que le lapatinib, le méthotrexate)
- qui traitent la dépendance aux opioïdes ou qui soulagent la douleur (tel que la méthadone)
- qui traitent les maladies mentales graves (tel que l'halopéridol)

Vous devez dresser une liste avec le nom des médicaments que vous prenez et la montrer à votre médecin ou à votre pharmacien lorsque vous commencez un nouveau traitement. Informez votre médecin que vous prenez Erleada s'il souhaite vous prescrire un nouveau médicament. Il est possible que la dose d'Erleada ou des autres médicaments que vous prenez doive être modifiée.

### **Informations sur la grossesse et la contraception pour les hommes et les femmes**

#### **Informations pour les femmes**

- Erleada ne doit pas être pris par les femmes enceintes, susceptibles de tomber enceinte ou qui allaitent. Ce médicament peut être nocif pour l'enfant à naître.

### **Informations pour les hommes : suivez ces conseils pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement**

- Si vous avez des rapports sexuels avec une femme enceinte : utilisez un préservatif afin de protéger l'enfant à naître.
- Si vous avez des rapports sexuels avec une femme susceptible de tomber enceinte : utilisez un préservatif et une autre méthode de contraception hautement efficace.

Utilisez un moyen de contraception pendant le traitement et pendant 3 mois après la fin du traitement. Si vous avez des questions sur la contraception, adressez-vous à votre médecin.

Ce médicament peut réduire la fertilité chez l'homme.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Erleada ne devrait pas avoir d'effet sur votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines.

Les convulsions sont un des effets indésirables de ce médicament. Si vous avez un risque accru de convulsions (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »), parlez-en à votre médecin.

### **Erleada contient du sodium**

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

## **3. Comment prendre Erleada**

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

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

### **Quelle quantité prendre ?**

La dose recommandée de ce médicament est de 240 mg (4 comprimés à 60 mg) une fois par jour.

### **Prise d'Erleada**

- Prenez ce médicament par voie orale.
- Ce médicament peut être pris avec ou sans nourriture.
- Avalez chaque comprimé en entier pour être sûr de prendre la totalité de la dose. Ne pas écraser ou couper les comprimés.

### **Si vous avez pris plus d'Erleada que vous n'auriez dû**

Si vous en avez pris plus que vous n'auriez dû, arrêtez de prendre ce médicament et contactez votre médecin. Il se peut que vous ayez davantage de risque de développer des effets secondaires.

### **Si vous oubliez de prendre Erleada**

- Si vous oubliez de prendre ce médicament, prenez votre dose habituelle dès que vous y pensez le jour même.
- Si vous oubliez de prendre ce médicament pendant toute une journée, prenez votre dose habituelle le jour suivant.
- Si vous oubliez de prendre ce médicament pendant plus d'une journée, contactez immédiatement votre médecin.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Erleada**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans consulter votre médecin au préalable.

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

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

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

##### **Effets indésirables graves**

**Arrêtez de prendre Erleada et demandez immédiatement un avis médical si vous remarquez l'un des symptômes suivants :**

- éruption cutanée étendue, température corporelle élevée et ganglions lymphatiques gonflés (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ou syndrome DRESS).
- taches rougeâtres non surélevées au niveau du tronc, circulaires ou en forme de « cocarde », souvent avec des cloques au centre, desquamation de la peau, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes ressemblant à la grippe (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).

Informez votre médecin immédiatement si vous remarquez l'un des effets secondaires graves suivants - votre médecin peut arrêter votre traitement :

**Très fréquent :** pouvant affecter plus d'1 personne sur 10

- chutes ou fractures (os cassés). Votre professionnel de santé peut vous surveiller de plus près si vous présentez un risque de fractures.

**Fréquent :** pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- maladie cardiaque, accident vasculaire cérébral ou mini accident vasculaire cérébral. Votre professionnel de santé vous surveillera pour détecter les signes et les symptômes de problèmes cardiaques ou cérébraux pendant votre traitement. Appelez votre professionnel de santé ou rendez vous immédiatement au service des urgences le plus proche si vous ressentez une douleur ou une gêne thoracique au repos ou à l'effort, ou un essoufflement, ou si vous avez une faiblesse/paralysie musculaire dans une partie du corps, ou une difficulté à parler pendant votre traitement par Erleada.

**Peu fréquent :** pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- crises ou convulsions. Votre professionnel de santé arrêtera ce médicament si vous avez des convulsions pendant le traitement.
- le syndrome des jambes sans repos (besoin impérieux de bouger les jambes pour faire cesser des sensations douloureuses ou étranges, survenant souvent la nuit).

**Fréquence indéterminée :** la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- toux et essoufflement, éventuellement accompagnés de fièvre, qui ne sont pas provoqués par l'activité physique (inflammation des poumons, connue sous le nom de pneumopathie interstitielle diffuse).

Informez immédiatement votre professionnel de santé si vous remarquez l'un des effets indésirables graves ci-dessus.

##### **Les effets secondaires comprennent**

Informez votre professionnel de santé si vous remarquez l'un des effets secondaires suivants :

**Très fréquents** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- sensation de fatigue intense
- douleurs articulaires



- éruption cutanée
- diminution de l'appétit
- pression sanguine élevée
- bouffées de chaleur
- diarrhée
- fractures osseuses
- chutes
- perte de poids.

**Fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- spasmes musculaires
- démangeaisons
- perte de cheveux
- altération de votre goût
- prélèvements sanguins montrant un taux élevé de cholestérol dans le sang
- prélèvements sanguins montrant un taux élevé de triglycérides (type de graisse) dans le sang
- maladie cardiaque
- accident vasculaire cérébral (AVC) ou mini-AVC causé par un faible débit sanguin dans une partie du cerveau
- hypothyroïdie, qui peut entraîner de la fatigue et des difficultés à se lever le matin ; cela se détecte par des analyses de sang

**Peu fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- convulsions/crises.

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

- tracé cardiaque anormal à l'ECG (électrocardiogramme)
- éruption cutanée étendue, température corporelle élevée et ganglions lymphatiques gonflés (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ou syndrome DRESS)
- tâches rougeâtres non surélevées au niveau du tronc, circulaires ou en forme de « cocarde », souvent avec des cloques au centre, desquamation de la peau, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux qui peuvent être précédés de fièvre et de symptômes ressemblant à la grippe. Ces éruptions cutanées graves peuvent potentiellement engager le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).

Informez votre professionnel de santé si vous remarquez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus.

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver Erleada**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage (plaquettes, étui intérieur, étui extérieur, flacon et boîte) après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation concernant la température.

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Erleada**

- La substance active est l'apalutamide. Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide.
- Les autres composants du comprimé sont : la silice colloïdale anhydre, la croscarmellose sodique, le succinate d'acétate d'hypromellose, le stéarate de magnésium, la cellulose microcristalline et la cellulose microcristalline silicifiée. Le pelliculage contient : de l'oxyde de fer noir (E172), de l'oxyde de fer jaune (E172), du macrogol, de l'alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), du talc et du dioxyde de titane (E171) (voir rubrique 2, Erleada contient du sodium).

### **Comment se présente Erleada et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés d'Erleada sont de couleur légèrement jaunâtre à vert grisâtre, de forme oblongue (17 mm de long x 9 mm de large), avec l'inscription « AR 60 » imprimée sur une face.

Les comprimés peuvent se présenter en flacon ou en étui. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Flacon**

Les comprimés se présentent dans un flacon en plastique avec fermeture de sécurité pour les enfants. Chaque flacon contient 120 comprimés et 6 g d'agent dessiccateur au total. Chaque boîte contient un flacon. À conserver dans l'emballage d'origine. Ne pas avaler ni jeter l'agent dessiccateur.

### **Boîte de 28 jours**

Chaque boîte de 28 jours contient 112 comprimés pelliculés dans 4 étuis en carton de 28 comprimés pelliculés chacun.

### **Boîte de 30 jours**

Chaque boîte de 30 jours contient 120 comprimés pelliculés dans 5 étuis en carton de 24 comprimés pelliculés chacun.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

Janssen Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
Latina 04100, Italie

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

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 45 94 82 82  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB “JOHNSON & JOHNSON” Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Lietuva**

UAB “JOHNSON & JOHNSON”  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .**

**Autres sources d'informations**

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

## Notice : Informations de l'utilisateur

### Erleada 240 mg comprimés pelliculés apalutamide

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

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

#### **Que contient cette notice ?**

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

#### **1. Qu'est-ce qu'Erleada et dans quel cas est-il utilisé**

##### **Qu'est-ce qu'Erleada**

Erleada est un médicament anticancéreux qui contient une substance active appelée « apalutamide ».

##### **Dans quel cas Erleada est-il utilisé**

Il est utilisé pour soigner les hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate qui :

- a métastasé vers d'autres parties du corps et répond encore aux traitements médicaux ou chirurgicaux qui abaissent le taux de testostérone (également appelé cancer de la prostate hormonosensible).
- n'a pas métastasé vers d'autres parties du corps, et ne répond plus à un traitement médical ou chirurgical qui abaisse le taux de testostérone (également appelé cancer de la prostate résistant à la castration).

##### **Comment fonctionne Erleada**

Erleada agit en bloquant l'activité d'hormones appelées androgènes (telles que la testostérone). Les androgènes peuvent favoriser la croissance du cancer. En bloquant les androgènes, l'apalutamide empêche les cellules cancéreuses de la prostate de croître et de se diviser.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Erleada**

##### **Ne prenez jamais Erleada**

- si vous êtes allergique à l'apalutamide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes une femme enceinte ou susceptible de l'être (voir la rubrique Grossesse et contraception, ci-dessous pour plus d'informations).

Ne prenez pas ce médicament si vous présentez l'une des situations évoquées ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament :

- si vous avez déjà eu des crises convulsives ou des crises épileptiques dans le passé.
- si vous prenez des médicaments destinés à empêcher la formation de caillots sanguins (tels que la warfarine, l'acénocoumarol).
- si vous avez une affection cardiaque ou vasculaire, notamment des troubles du rythme cardiaque (arythmies).
- si vous avez déjà eu une éruption cutanée étendue, une température corporelle élevée et des ganglions lymphatiques gonflés (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ou syndrome DRESS) ou une éruption cutanée sévère ou une desquamation de la peau, des cloques et/ou des ulcères de la bouche (syndrome de Stevens Johnson/nécrolyse épidermique toxique ou SJS/TEN) après avoir pris Erleada ou d'autres médicaments apparentés.

Si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

## **Chutes et fractures**

Des cas de chutes ont été observés chez des patients prenant Erleada. Veillez particulièrement à éviter tout risque de chute. Des fractures osseuses ont été observées chez des patients prenant ce médicament.

## **Maladie cardiaque, accident vasculaire cérébral ou mini accident vasculaire cérébral**

Une obstruction des artères du cœur ou dans une partie du cerveau pouvant conduire au décès est survenue chez certains patients au cours d'un traitement par Erleada.

Vous serez suivi par votre professionnel de santé à la recherche de signes ou symptômes de troubles cardiaques ou cérébraux au cours de votre traitement par ce médicament.

Contactez votre professionnel de santé ou rendez-vous immédiatement au service d'urgences le plus proche si vous présentez :

- une douleur dans la poitrine ou un inconfort au repos ou lors d'activités, ou
- un essoufflement, ou
- si vous présentez une faiblesse/paralysie musculaire dans n'importe quelle partie du corps, ou
- des difficultés à parler.

Si vous prenez des médicaments, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien afin de vérifier qu'ils ne sont pas associés à un risque accru de convulsions, de saignement ou de trouble cardiaque.

## **Effets Indésirables Cutanés Sévères (SCAR)**

Des effets indésirables cutanés sévères (SCAR), notamment une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) ou un syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique (SJS/TEN), ont été rapportés lors de l'utilisation d'Erleada. Le syndrome DRESS peut se manifester par une éruption cutanée généralisée, une température corporelle élevée et un gonflement des ganglions lymphatiques. Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou la nécrolyse épidermique toxique (NET) peuvent apparaître initialement sous forme de tâches rougeâtres, circulaires ou en forme de « cocarde », souvent avec des cloques au centre, au niveau du tronc. Des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux (yeux rouges et gonflés) peuvent également apparaître. Ces éruptions cutanées graves sont souvent précédées de fièvre et/ou de symptômes ressemblant à la grippe. Ces éruptions cutanées peuvent évoluer vers une desquamation généralisée de la peau et des complications peuvent engager le pronostic vital ou être d'issue fatale.

Si vous développez une éruption cutanée grave ou un autre de ces symptômes, arrêtez de prendre ce médicament et contactez votre médecin ou consultez le immédiatement.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Voir rubrique « Effets indésirables graves » au début de la rubrique 4 pour plus d'information.

### **Pneumopathie interstitielle diffuse**

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (inflammation non infectieuse à l'intérieur des poumons pouvant entraîner des lésions permanentes) ont été observés chez des patients prenant Erleada, y compris des cas d'issue fatale. Les symptômes de la pneumopathie interstitielle diffuse sont la toux et l'essoufflement, parfois accompagnés de fièvre, qui ne sont pas causés par l'activité physique.

Consultez immédiatement un médecin si vous présentez des symptômes pouvant être des signes de pneumopathie interstitielle diffuse.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Si ce médicament est accidentellement ingéré par un enfant ou un adolescent :

- rendez vous à l'hôpital immédiatement
- emportez cette notice avec vous pour la montrer au médecin des urgences.

### **Autres médicaments et Erleada**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Erleada peut modifier le mode d'action de certains autres médicaments. De même, certains autres médicaments peuvent modifier le mode d'action d'Erleada.

En particulier, veuillez informer votre médecin si vous prenez des médicaments :

- qui abaissent le taux de graisse dans le sang (tel que le gemfibrozil)
- qui traitent les infections bactériennes (tels que la moxifloxacine, la clarithromycine)
- qui traitent les infections fongiques (tels que l'itraconazole, le kétoconazole)
- qui traitent l'infection au VIH (tels que le ritonavir, l'éfavirenz, le darunavir)
- qui traitent l'anxiété (tels que le midazolam, le diazépam)
- qui traitent l'épilepsie (tels que la phénytoïne, l'acide valproïque)
- qui traitent le reflux gastro-œsophagien (affection caractérisée par un excès d'acide dans l'estomac) (tel que l'oméprazole)
- qui empêchent la formation de caillots sanguins (tels que la warfarine, le clopidogrel, le dabigatran étexilate)
- qui traitent le rhume des foins et les allergies (tel que la fexofénadine)
- qui abaissent le taux de cholestérol (tels que les statines, comme la rosuvastatine, la simvastatine)
- qui traitent les troubles cardiaques ou qui abaissent la tension artérielle (tels que la digoxine, la fêlodypine)
- qui traitent les troubles du rythme cardiaque (tels que la quinidine, le disopyramide, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide)
- qui traitent les troubles de la thyroïde (tel que la lévothyroxine)
- qui traitent la goutte (tel que la colchicine)
- qui abaissent la glycémie (tel que le répaglinide)
- qui traitent le cancer (tels que le lapatinib, le méthotrexate)
- qui traitent la dépendance aux opioïdes ou qui soulagent la douleur (tel que la méthadone)
- qui traitent les maladies mentales graves (tel que l'halopéridol)

Vous devez dresser une liste avec le nom des médicaments que vous prenez et la montrer à votre médecin ou à votre pharmacien lorsque vous commencez un nouveau traitement. Informez votre médecin que vous prenez Erleada s'il souhaite vous prescrire un nouveau médicament. Il est possible que la dose d'Erleada ou des autres médicaments que vous prenez doive être modifiée.

### **Informations sur la grossesse et la contraception pour les hommes et les femmes**

#### **Informations pour les femmes**

- Erleada ne doit pas être pris par les femmes enceintes, susceptibles de tomber enceinte ou qui allaitent. Ce médicament peut être nocif pour l'enfant à naître.

### **Informations pour les hommes : suivez ces conseils pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement**

- Si vous avez des rapports sexuels avec une femme enceinte : utilisez un préservatif afin de protéger l'enfant à naître.
- Si vous avez des rapports sexuels avec une femme susceptible de tomber enceinte : utilisez un préservatif et une autre méthode de contraception hautement efficace.

Utilisez un moyen de contraception pendant le traitement et pendant 3 mois après la fin du traitement. Si vous avez des questions sur la contraception, adressez-vous à votre médecin.

Ce médicament peut réduire la fertilité chez l'homme.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Erleada ne devrait pas avoir d'effet sur votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines.

Les convulsions sont un des effets indésirables de ce médicament. Si vous avez un risque accru de convulsions (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »), parlez-en à votre médecin.

### **Erleada contient du sodium**

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

## **3. Comment prendre Erleada**

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

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

### **Quelle quantité prendre ?**

La dose recommandée de ce médicament est de 240 mg (un comprimé) une fois par jour.

### **Prise d'Erleada**

- Prenez ce médicament par voie orale.
- Ce médicament peut être pris avec ou sans nourriture.
- Avalez le comprimé en entier pour être sûr de prendre la totalité de la dose. Ne pas écraser ou couper le comprimé.

### **Si vous ne pouvez pas avaler le comprimé en entier**

- Si vous ne pouvez pas avaler ce médicament en entier, vous pouvez :
  - **Le mélanger à l'une des boissons non gazeuses ou à l'un des aliments de consistance molle suivants ; jus d'orange, thé vert, compote de pommes ou yaourt à boire, comme suit :**
    - Placez le comprimé entier dans une tasse. Ne pas écraser ou couper le comprimé.
    - Ajoutez environ 10 ml (2 cuillères à café) d'eau non gazeuse afin de vous assurer que le comprimé est complètement dans l'eau.
    - Attendez 2 minutes jusqu'à ce que le comprimé soit morcelé et dispersé, puis remuez le mélange.
    - Ajoutez 30 ml (6 cuillères à café ou 2 cuillères à soupe) d'une des boissons non gazeuses ou d'un des aliments de consistance molle suivants : jus d'orange, thé vert, compote de pommes ou yaourt à boire et remuez le mélange.
    - Avalez le mélange immédiatement.
    - Rincez la tasse avec suffisamment d'eau afin de vous assurer que toute la dose a été prise et buvez-la immédiatement.



- Ne conservez pas le mélange médicament/aliment pour une utilisation ultérieure.
- **Sonde de nutrition** : Ce médicament peut également être administré via certaines sondes de nutrition. Demandez à votre professionnel de santé des instructions spécifiques sur la manière de prendre correctement le comprimé via une sonde de nutrition.

### **Si vous avez pris plus d'Erleada que vous n'auriez dû**

Si vous en avez pris plus que vous n'auriez dû, arrêtez de prendre ce médicament et contactez votre médecin. Il se peut que vous ayez davantage de risque de développer des effets secondaires.

### **Si vous oubliez de prendre Erleada**

- Si vous oubliez de prendre ce médicament, prenez votre dose habituelle dès que vous y pensez le jour même.
- Si vous oubliez de prendre ce médicament pendant toute une journée, prenez votre dose habituelle le jour suivant.
- Si vous oubliez de prendre ce médicament pendant plus d'une journée, contactez immédiatement votre médecin.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Erleada**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans consulter votre médecin au préalable.

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

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

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

### **Effets indésirables graves**

**Arrêtez de prendre Erleada et demandez immédiatement un avis médical si vous remarquez l'un des symptômes suivants :**

- éruption cutanée étendue, température corporelle élevée et ganglions lymphatiques gonflés (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ou syndrome DRESS).
- tâches rougeâtres non surélevées au niveau du tronc, circulaires ou en forme de « cocarde », souvent avec des cloques au centre, desquamation de la peau, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes ressemblant à la grippe (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).

Informez votre médecin immédiatement si vous remarquez l'un des effets secondaires graves suivants - votre médecin peut arrêter votre traitement :

**Très fréquent** : pouvant affecter plus d'1 personne sur 10

- chutes ou fractures (os cassés). Votre professionnel de santé peut vous surveiller de plus près si vous présentez un risque de fractures.

**Fréquent** : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- maladie cardiaque, accident vasculaire cérébral ou mini accident vasculaire cérébral. Votre professionnel de santé vous surveillera pour détecter les signes et les symptômes de problèmes cardiaques ou cérébraux pendant votre traitement. Appelez votre professionnel de santé ou rendez vous immédiatement au service des urgences le plus proche si vous ressentez une douleur ou une gêne thoracique au repos ou à l'effort, un essoufflement, une faiblesse/paralysie musculaire dans une partie du corps ou une difficulté à parler pendant votre traitement par Erleada.

**Peu fréquent** : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- crises ou convulsions. Votre professionnel de santé arrêtera ce médicament si vous avez des convulsions pendant le traitement.
- le syndrome des jambes sans repos (besoin impérieux de bouger les jambes pour faire cesser des sensations douloureuses ou étranges, survenant souvent la nuit).

**Fréquence indéterminée** : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- toux et essoufflement, éventuellement accompagnés de fièvre, qui ne sont pas provoqués par l'activité physique (inflammation des poumons, connue sous le nom de pneumopathie interstitielle diffuse).

Informez immédiatement votre professionnel de santé si vous remarquez l'un des effets indésirables graves ci-dessus.

**Les effets secondaires comprennent**

Informez votre professionnel de santé si vous remarquez l'un des effets secondaires suivants :

**Très fréquents** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- sensation de fatigue intense
- douleurs articulaires
- éruption cutanée
- diminution de l'appétit
- pression sanguine élevée
- bouffées de chaleur
- diarrhée
- fractures osseuses
- chutes
- perte de poids.

**Fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- spasmes musculaires
- démangeaisons
- perte de cheveux
- altération de votre goût
- prélèvements sanguins montrant un taux élevé de cholestérol dans le sang
- prélèvements sanguins montrant un taux élevé de triglycérides (type de graisse) dans le sang
- maladie cardiaque
- accident vasculaire cérébral (AVC) ou mini-AVC causé par un faible débit sanguin dans une partie du cerveau
- hypothyroïdie, qui peut entraîner de la fatigue et des difficultés à se lever le matin ; cela se détecte par des analyses de sang.

**Peu fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- convulsions/crises.

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

- tracé cardiaque anormal à l'ECG (électrocardiogramme)
- éruption cutanée étendue, température corporelle élevée et ganglions lymphatiques gonflés (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques ou syndrome DRESS)
- tâches rougeâtres non surélevées au niveau du tronc, circulaires ou en forme de « cocarde », souvent avec des cloques au centre, desquamation de la peau, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux qui peuvent être précédés de fièvre et de symptômes ressemblant à la grippe. Ces éruptions cutanées graves peuvent potentiellement engager le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).

Informez votre professionnel de santé si vous remarquez l'un des effets indésirables mentionnés ci-dessus.

### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver Erleada**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage (plaquettes, étui intérieur, étui extérieur, flacon et boîte) après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation concernant la température.

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Erleada**

- La substance active est l'apalutamide. Chaque comprimé pelliculé contient 240 mg d'apalutamide.
- Les autres composants du comprimé sont : la silice colloïdale anhydre, la croscarmellose sodique, le succinate d'acétate d'hypromellose, le stéarate de magnésium et la cellulose microcristalline silicifiée. Le pelliculage contient : du monocaprylocaprate de glycérol, de l'oxyde de fer noir (E172), du poly(alcool vinylique), du talc, du dioxyde de titane (E171), et du copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) (voir rubrique 2, Erleada contient du sodium).

### **Comment se présente Erleada et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés d'Erleada sont de couleur gris bleuté à gris, de forme ovale (21 mm de long x 10 mm de large), avec l'inscription « E240 » imprimée sur une face.

Les comprimés peuvent se présenter en flacon ou en étui. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Flacon**

Les comprimés se présentent dans un flacon en plastique avec fermeture de sécurité pour les enfants. Chaque flacon contient 30 comprimés et 2 g d'agent dessiccateur au total. Chaque boîte contient un flacon. À conserver dans l'emballage d'origine. Ne pas avaler ni jeter l'agent dessiccateur.

### **Boîte de 28 jours**

Chaque boîte de 28 jours contient 28 comprimés pelliculés dans 2 étuis en carton de 14 comprimés pelliculés chacun.

**Boîte de 30 jours**

Chaque boîte de 30 jours contient 30 comprimés pelliculés dans 3 étuis en carton de 10 comprimés pelliculés chacun.

**Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

**Fabricant**

Janssen Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
Latina 04100, Italie

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

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 45 94 82 82  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB “JOHNSON & JOHNSON” Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Lietuva**

UAB “JOHNSON & JOHNSON”  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .**

**Autres sources d'informations**

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

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES  
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR de l'apalutamide, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur le syndrome des jambes sans repos (SJSR) dans la littérature, des notifications spontanées incluant dans certains cas un lien chronologique étroit, une évolution positive à l'arrêt du traitement, et une récurrence à la réintroduction du traitement et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre l'apalutamide et le SJSR est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que l'information sur les produits contenant de l'apalutamide devrait être modifiée en conséquence.

Au vu des données disponibles sur la pneumopathie interstitielle diffuse dans la littérature, des notifications spontanées incluant dans certains cas un lien chronologique étroit, une évolution positive à l'arrêt du traitement, et une récurrence à la réintroduction du traitement, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre l'apalutamide et la pneumopathie interstitielle diffuse est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que l'information sur les produits contenant de l'apalutamide devrait être modifiée en conséquence.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales et les motifs de la recommandation.

### **Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'apalutamide, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque du/des médicaments contenant de l'apalutamide demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes des autorisations de mise sur le marché soient modifiés.