



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM¹

Anti-androgène



- Hormonothérapie : **anti-androgène** par puissante inhibition de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes. Il inhibe de façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs, et inhibe donc la translocation nucléaire des récepteurs activés et leur fixation à l'ADN.
- Indications :
 - Traitement du **cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque** chez les hommes ;
 - Traitement du **CPRC métastatique** chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique (ADT) et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ;
 - Traitement du **CPRC métastatique** chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. *D'autres indications AMM existent mais sans prise en charge définie à ce jour.*

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹



- Comprimé pelliculé jaune rond avec la mention « E40 », dosé à **40 mg**
- Boîte de 112 comprimés, en 4 plaquettes de 28 comprimés
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription initiale **hospitalière** (liste I) annuelle réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale ou de cancérologie. Renouvellement non restreint.
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville



POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹

Posologie usuelle recommandée : **160 mg/jour** (soit 4 comprimés de 40 mg), en une seule prise quotidienne. *La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.*

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP) : En cas de toxicité de grade ≥ 3 ou d'effet indésirable intolérable, suspension du traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2, puis reprise du traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).



- IR **légère à modérée** : aucun ajustement posologique
- IR **sévère ou de stade terminal** : prudence recommandée



- IH **légère, modérée ou sévère** : aucun ajustement posologique

Modalités de prise : 1 prise/jour (à heure fixe, pendant ou en dehors du repas)

- **En cas d'oubli d'une prise à l'heure habituelle** : prendre la dose manquée dès que possible le jour même. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles le lendemain (ne pas doubler la dose). Le noter dans le carnet de suivi⁴
- **En cas d'oubli pendant toute une journée** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ^{1,5}

◆ NFS	Surveillance selon le rythme préconisé par le spécialiste
◆ Fonction cardiaque (tension artérielle, allongement de l'intervalle QT)	Bilan par un cardiologue 1 à 2 fois par an. Surveillance régulière de la TA et de l'ECG, particulièrement lors de l'instauration du traitement, d'une modification de dose, de situations à risque de perturbation électrolytique, et lors d'association à d'autres médicaments susceptibles d'allonger le QTc.
◆ Contraception	En cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer, les hommes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatif associé à une autre méthode), pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière prise
◆ Intolérance héréditaire rare au fructose	Enzalutamide ne doit pas être donné chez ces patients.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Association déconseillée	Vaccins vivants atténués autres que vaccin anti-tuberculeux	Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle, majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).
Précaution d'emploi	Inhibiteurs puissants du CYP2C8 <i>Gemfibrozil</i>	↗ C° plasmatique de l'enzalutamide (toxicité) → Réduire la dose d'enzalutamide à une prise quotidienne de 80 mg en cas d'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP2C8
	Substrats du CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ou de l'UGT1A1 <i>Antiépileptiques, cabazitaxel, doxycycline, inhibiteurs calciques, indinavir, lévothyroxine, midazolam, statines, ritonavir, tacrolimus...</i>	↘ C° plasmatique de ces médicaments (inefficacité) par augmentation de leur métabolisme par l'enzalutamide → Evaluer la possible diminution des effets pharmacologiques pendant le 1 ^{er} mois de traitement par Enzalutamide et adapter la posologie si nécessaire
	Substrats de P-gp à MTE <i>Colchicine, dabigatran, digoxine</i>	↘ C° plasmatique de ces médicaments (inefficacité) par augmentation de leur métabolisme par l'enzalutamide → Adapter la posologie de ces médicaments si nécessaire pour maintenir les concentrations plasmatiques à un niveau optimal
	Médicaments allongeant l'espace QT ou inducteurs de torsades de pointes <i>Antiarythmiques, antipsychotiques...</i>	Risque de torsades de pointes → Evaluer le rapport bénéfice/risque avant l'initiation du traitement par enzalutamide
A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

MTE : marge thérapeutique étroite ; P-gp : glycoprotéine-P ; UGTs : uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransférase



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Affections cardiaques	
Allongement QT	Avis cardiologique requis selon appréciation. Surveillance régulière du ionogramme sanguin (kaliémie, magnésémie et calcémie corrigée), en particulier si facteur de risque d'hypokaliémie (diarrhée, vomissements, diurétique hypokaliémiant coprescrit...). Correction des déséquilibres électrolytiques. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (QTc = 481 - 500 ms). Conseils hygiéno-diététiques en cas de palpitations (voir fiche patient).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Sécheresse cutanée, prurit	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement antiprurigineux à usage local (dermocorticoïde) ± antihistaminique par voie orale. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (sécheresse cutanée : érythème sensible et couvrant 10-30 % de la surface corporelle , prurit : intense ou étendu, intermittent, lésions de grattage, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne, nécessitant un traitement oral).
Affections vasculaires	
Bouffées de chaleur	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (symptômes modérés ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne).
Hypertension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste si <u>grade ≥ 2</u> (PAS = 140-159 mmHg ou PAD = 90-99 mmHg ; nécessitant un traitement médical ; répété ou persistant ≥24h).
Troubles généraux	
Asthénie, fatigue, céphalées	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Fatigue : surveillances biologique et clinique. Céphalées : traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si <u>grade ≥ 2</u> (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne).



D'autres EI peuvent survenir : anxiété, cardiopathie ischémique, chutes, convulsions, dysgueusie, fractures, gynécomastie ; syndrome des jambes sans repos, troubles de la mémoire ou de l'attention... (liste non exhaustive, voir RCP).
Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients