Enzalutamide XTANDI®

Fiche Professionnels de santé
V3, février 2025

Mécanisme d'action et indications AMM[1]

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**
  - **hormonosensible métastatique** (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique
  - **résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque** chez les hommes ;
  - **CPRC métastatique** chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par traitement par suppression androgénique (ADT) et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ;
  - **métastatique** chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

Une autre indication AMM existe mais sans prise en charge définie à ce jour.

Présentation et caractéristiques [1]



- Comprimé pelliculé jaune rond, dosé à **40 mg** avec la mention « E40 »
- 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**, 1 prise/jour

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 suivi[4]
- **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 suivi[4]
- **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 suivi[4]

Surveillances spécifiques [1,5]

NFS	Surveillance régulière (risque de leucopénie et neutropénie)
Fonction cardiaque - *Tension artérielle* - *ECG*	Surveillance 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.
Ostéodensitométrie	Surveillance régulière de la fragilité osseuse
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

©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [1,3]

Voie métabolique principale : CYP2C8
Induction du CYP3A, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, UGTs

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Association déconseillée	**Vaccins vivants atténués autres que vaccin antiamarile**	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** *Gemfibrozil*	↗ 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 *Antiépileptiques, cabazitaxel, doxycycline, inhibiteurs calciques, indinavir, lévothyroxine, midazolam, statines, ritonavir, tacrolimus…*	↘ C° plasmatique de ces médicaments (**inefficacité**) par augmentation de leur métabolisme par l'enzalutamide → Evaluer la possible diminution des effets pharmacologiques pendant le 1er mois de traitement par enzalutamide et adapter la posologie si nécessaire.
	Substrats de P-gp à MTE *Colchicine, dabigatran, digoxine*	↗ C° plasmatique de ces médicaments (**inefficacité**) → 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 *Antiarythmiques, antipsychotiques…*	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	Surveillance régulière du ionogramme sanguin (K+, Mg2+ et Ca2+ corrigée), en particulier si facteur de risque d'hypokaliémie (diarrhée, vomissements, diurétique hypokaliémiant coprescrit...). Correction des déséquilibres électrolytiques. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***QTc ≥ 501 ms sur au moins 2 ECG différents***). Conseils hygiéno-diététiques en cas de palpitations (voir fiche patient).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Sécheresse cutanée	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***sécheresse couvrant > 30% de la surface corporelle et associée à un érythème ou un prurit interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne***).
Prurit	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement antiprurigineux à usage local (dermocorticoïde) ± antihistaminique par voie orale. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***prurit intense ou étendu, constant, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou le sommeil, qui nécessite un traitement par corticoïdes per os ou immunosuppresseur***).
Affections vasculaires	
Bouffées de chaleur	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***symptômes sévères, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne***).
Hypertension artérielle	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance ; automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 100 mmHg ; nécessitant un traitement médical***).
Troubles généraux	
Fatigue, céphalées	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). **Fatigue** : surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne***). **Céphalées** : traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne***).

D'autres EI peuvent survenir : anxiété, cardiopathie ischémique, chutes, convulsions, dysgueusie, fractures, gynécomastie, troubles de la mémoire ou de l'attention, syndrome des jambes sans repos, troubles cognitifs… (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

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 04/02/2025) : 1 - RCP ; 2 - RSP ANSM ; 3 - Thésaurus IM de l'ANSM 08/2023; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omedit-fiches-cancer.fr
5 – Fiche INCa « Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables – Hormonothérapie : Enzalutamide »