

Enzalutamide

XTANDI®

FICHE CONSEIL Professionnel

Présentation et caractéristiques

XTANDI® est un inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux **androgènes**. Il inhibe de manière compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs, la translocation nucléaire des récepteurs activés et leur fixation à l'ADN. Le traitement par enzalutamide ralentit la croissance des cellules prostatiques cancéreuses et peut induire leur apoptose ainsi qu'une régression tumorale.

Présentation : Comprimés pelliculés dosés à 40 mg. Présentées par boîte de 112 comprimés, soit 4 plaquettes de 28 sous pochette individuelle. Existe également sous forme de capsules molles.

Caractéristiques :

- A conserver à température ambiante. Ne pas laisser à la portée des enfants.
- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Renouvellement non restreint.
- Ce médicament est disponible dans les pharmacies de ville.

Indications

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

Grossesse, allaitement

L'enzalutamide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.

Les patients ayant des rapports sexuels avec des partenaires enceintes ou susceptibles de l'être, doivent utiliser des préservatifs + une autre méthode efficace de contraception pendant le traitement et durant 3 mois après l'arrêt du traitement.

Posologie et mode d'administration

Posologie recommandée:

160 mg (4 comprimés de 40 mg) en une prise orale journalière unique, pendant ou en dehors des repas.

Il est possible de suspendre et d'adapter le traitement en fonction de la tolérance. En cas de toxicité de grade ≥ 3 le traitement est suspendu pendant 1 semaine minimum jusqu'à ce que l'on repasse à un grade ≤ 2

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

Pas d'adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal ou hépatique mais l'utilisation est déconseillée chez les insuffisants hépatiques sévères ou terminaux et la prudence est recommandée en cas d'insuffisance rénale sévère.

Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Bouffées de chaleur	Eviter les déclencheurs comme l'alcool, la caféine, le chocolat, les aliments chauds et épicés, le stress et la chaleur. Bien s'hydrater. Rester au frais. Porter des vêtements légers.
Céphalées, fatigue	Se reposer souvent et faire des exercices légers (marche). Prudence en cas de conduite de véhicule
Hypertension artérielle	Faire de l'exercice, contrôler le poids. Limiter la consommation de sel et d'alcool. Mesurer régulièrement la tension.
Sécheresse cutanée, prurit	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil. Si une exposition est envisagée, porter des vêtements protecteurs et utiliser une crème solaire. Une crème hydratante peut soulager les symptômes.
Allongement de l'intervalle QT (fréquence indéterminée)	Evaluer le rapport bénéfice/risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par Xtandi.
Autres	Troubles neuropsychiques (troubles cognitifs, troubles de la mémoire, hallucinations visuelles, anxiété), ainsi que des neutropénies. Thrombopénie, gynécomastie

L'administration d'enzalutamide est déconseillée chez les patients qui présentent des **antécédents de convulsions ou de facteurs prédisposants** (lésion cérébrale sous-jacente, AVC, traitement par médicament épiléptogène ou abaissant le seuil épiléptogène, tumeur cérébrale, alcoolisme).

Interactions médicamenteuses

L'utilisation conjointe de **médicaments proconvulsivants** ou abaissant le seuil épiléptogène est déconseillée : imipraminiques, ISRS, neuroleptiques, chloroquine, tramadol, méfloquine, aminophylline, théophylline.

L'enzalutamide est un **inducteur** puissant du CYP3A4 et modéré du CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 et de l'UGT1A1. En raison de la longue demi-vie de l'enzalutamide (5,8 jours), il convient d'utiliser avec prudence les médicaments dotés d'une marge thérapeutique étroite et qui sont des substrats de ces cytochromes, de la P-gp et ce pendant toute la durée du traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt.

→ Exemples de médicaments concernés :


Analgésiques (fentanyl, tramadol), **antibiotiques** (clarithromycine, rifampicine), **anticancéreux** (cabazitaxel), **anticoagulants** (warfarine, acénocoumarol), **antiépileptiques** (carbamazépine, phénytoïne), **bêtabloquants**, **inhibiteurs calciques**, **digitaliques**, **corticoïdes**, **antirétroviraux**, **hypnotiques**, **statines**, **hormones thyroïdiennes**...


=> Une réévaluation des traitements concomitants doit être conduite à l'initiation du traitement par l'enzalutamide.


Précaution d'emploi avec les antivitamines K (diminution de l'effet des AVK par augmentation de leur métabolisme hépatique) → surveillance clinique et biologique rapprochée (INR).


Le CYP2C8 joue un rôle important dans l'élimination de l'enzalutamide et dans la formation de son métabolite actif. Il convient d'éviter les puissants inhibiteurs (gemfibrozil) ou inducteurs (rifampicine) du CYP2C8 ou de les utiliser avec prudence. **Chez les patients devant recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne.**


Conseils à donner aux patients

 Les capsules doivent être avalées entières (ni brisées, ni mâchées), avec un verre d'eau, et peuvent être prises avec ou sans nourriture.


 En raison de son métabolisme, éviter de manger des pamplemousses ou de boire du jus de pamplemousse pendant la prise d'enzalutamide

 Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des capsules.

 Ne pas jeter les emballages ni les capsules à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

 **Si une prise a été oubliée**, le patient ne doit pas doubler la prise suivante. **Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.** En cas de vomissement, **ne jamais répéter l'administration de cette dose.**

 **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur.**

 Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.

En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissements...), les laver immédiatement et séparément en machine, à température élevée (60-90°C).

 **Contactez rapidement le médecin prescripteur en cas de :**

- Convulsions
- Insuffisance cardiaque
- Gonflement des membres
- Prise de poids

Pour une information complète, se reporter au RCP.

