

Fiche Recommandation de Bonne Pratique

Hormonothérapie

ENZALUTAMIDE (XTANDI®)

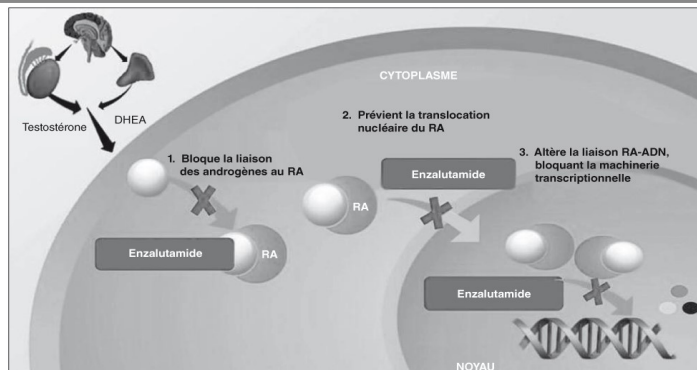
Version issue des travaux des professionnels de l'ex-Nord-Pas-de-Calais

CLASSE THERAPEUTIQUE / INDICATIONS AMM

Classe thérapeutique : L'enzalutamide est une hormonothérapie anti-androgène de 2ème génération

Indications AMM (révisée le 01/04/2016)

- 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.



PROFIL PATIENT

Profil patient : Homme en situation métastatique et en phase de résistance à la castration (Testostérone effondrée et PSA augmenté sur 2 prélèvements et/ou apparition de nouvelles lésions, progression RECIST)

Patients à risque : Polymédication et/ou médicaments à marge thérapeutique étroite / Antécédents neurologiques, de pathologie cérébrale ou de convulsion / Insuffisance Rénale ou hépatique sévère / Antécédents cardiovasculaires

Surveillance particulière chez les patients >80 ans : Pas d'ajustement chez les patients âgés.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION/PRESENTATION ET CARACTERISTIQUES

Modalités de Prescription : Prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Renouvellement non restreint. Il est disponible dans les pharmacies de ville.

Si PDA (préparation des doses à administrer) : respecter le conditionnement primaire.

4 pochettes en carton contenant chacune 28 capsules molles (1 semaine de traitement à pleine dose) soit 112 capsules molles, regroupées par 4 avec indication du jour de la semaine.

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Posologie : La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (4 capsules de 40 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale.

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.

Modalités d'administration : Ce médicament est à utiliser par voie orale. Les capsules doivent être avalées entières avec de l'eau, et peuvent être prises avec ou sans nourriture.

En cas d'oubli ou de vomissements : Si le patient oublie de prendre la dose prescrite à l'heure habituelle, elle doit être administrée aussi près que possible de l'heure habituelle de prise. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite pendant toute une journée, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle sans compenser la dose oubliée.

Suivis : Surveillance neurologique, hépatique, rénale, électrocardiographique, hématologique, tensionnelle, osseuse

PRINCIPALES INTERACTIONS

IM médicamenteuses : L'enzalutamide est un substrat des CYP 2C8 et CYP 3A4 qui produisent un métabolite actif.

- Les inhibiteurs puissants (ex : gemfibrozil) du CYP2C8 doivent être évités ou utilisés avec précaution pendant le traitement par enzalutamide. 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.

- Le CYP3A4 joue un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque l'enzalutamide est administré en association avec des inhibiteurs du CYP3A4.

- L'association de l'enzalutamide avec des inducteurs puissants du CYP 2C8 est à éviter.

- Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque ce médicament est administré en association avec des inducteurs du CYP3A4.

L'enzalutamide est également un inducteur enzymatique puissant agissant notamment sur les CYP3A dans le foie et l'intestin, le CYP2B6, le CYP2C9, le CYP 2C19, les UGTs, la P-gp, la MRP2, la BCRP, et l'OATP1B1. Les substrats de ces enzymes pourront subir une diminution importante des concentrations plasmatiques voire une annulation de leur effet clinique. Il existe également un risque de formation accrue de métabolites actifs pour les médicaments présentés sous forme de prodrug. Les posologies des médicaments concernés devront être adaptées sur la base des dosages plasmatiques lorsqu'ils sont disponibles ou leur utilisation sera déconseillée si ce n'est pas le cas.

Torsadogènes	Hypokaliémisants	Bradycardisants
- Antiarythmiques de classe Ia et III : disopyramide, quinidine, hydroquinidine, amiodarone, dronedarone, sotalol - Anti-infectieux : macrolides (erythromycine IV, spiramycine IV, clarithromycine), fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine) ... - Anti-H1 : méquitazine, mizolastine, ébastine, hydroxyzine - Anti-D2 : dompéridone, métoclopramide - Anti-5HT3 : ondansétron - ISRS : citalopram, escitalopram - IRSNs : venlafaxine - Antidépresseurs imipraminiques : amitriptyline, clomipramine, imipramine - Antiparasitaires : chloroquine, halofantrine, luméfantine, pentamidine - Inhibiteurs de protéase : atazanavir, lopinavir, saquinavir ... - Méthadone (> 120 mg/j) - Antipsychotiques : amisulpride, sulpiride, tiapride, chlorpromazine, cyaméazine, fluphéazine, pipotiazine, pimozide, pipamperone, halopéridol, dropridol, flupentixol, zuclopentixol ...	- Diurétiques - Chélateurs - Laxatifs	- Bêta Bloquants - Antiarythmiques - Digoxine (digoxémie ininterprétable), - Ivabradine - Inhibiteurs calciques : Diltiazem, vérapamil - Anticholinestérases : Galantamine, donepétil, rivastigmine - Néostigmine, pyridostigmine - Midodrine - Hypotenseurs : Clonidine, moxonidine, moxonidine, nifédipine - Acétylcholine, pilocarpine - Méthadone

IM Torsadogènes : L'enzalutamide est un médicament torsadogène (Allongement du QTc). L'association avec d'autres médicaments torsadogènes, des hypokaliémisants ou des bradycardisants est à éviter.

IM Proconvulsivants : L'association à des médicaments ou substances abaissant le seuil épileptogène est déconseillée : Alcool ainsi que son sevrage brutal, sevrage brusque en benzodiazépines, antidépresseurs (imipraminiques, IMAO, ISRS), neuroleptiques, antihistaminiques H1 sédatifs (chlorphénamine, dexchlorphéniramine), buspirone, lithium, méthylphénidate, médicaments de la maladie d'Alzheimer, baclofène, triptans, chloroquine, tramadol, méfloquine, Théophylline...

CONSEILS PRATIQUES/RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Conditionnement non unitaire.
Ce médicament est à conserver à l'abri de lumière et de l'humidité.



Ce médicament est à conserver à une température < 30°C.



Respectez les règles d'hygiène lors de la prise de votre traitement.



Ne jetez pas vos médicaments à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.



Le traitement peut entraîner des troubles sexuels. Parlez-en à votre médecin ou à l'équipe soignante.



La consommation d'alcool et de tabac est fortement déconseillée.



Pensez à toujours emporter vos médicaments et vos ordonnances lors de vos voyages.



Ne pas laisser ce médicament à la portée des enfants.



En cas de consultation médicale, de soins dentaires ou d'hospitalisation, pensez à préciser que vous êtes sous ce traitement.



Nécessite une surveillance du bilan biologique.



Il est conseillé de faire de l'activité physique.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes qu'il prend ou qu'il souhaite prendre. Proscrire l'automédication.



L'utilisation d'un préservatif est nécessaire pendant le traitement et durant les 3 mois suivant la fin du traitement en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte. En cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer, l'utilisation d'un préservatif associé à une autre méthode de contraception efficace est nécessaire pendant le traitement et durant les trois mois suivant la fin du traitement.

ATTENTION CETTE FICHE EST ASSOCIEE A UNE FICHE CONSEILS DEDIEE A LA PREVENTION DES EFFETS INDESIRABLES. A REMETTRE AU PATIENT ET A COMMENTER LORS DE LA DISPENSATION

QUE FAIRE EN CAS DE SIGNES D'ALERTE

SIGNES D'ALERTE

ASTHENIE

AFFECTION DU SYSTÈME NERVEUX

Céphalées

AFFECTION CARDIOVASCULAIRES

Bouffées de chaleur, hypertension

CUTANES :

Sécheresse, prurit

TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES

Fractures

AFFECTION DU SYSTÈME NERVEUX

Trouble de la mémoire, Amnésie, Troubles de l'attention, Syndrome des jambes sans repos

TROUBLES PSYCHIATRIQUES

Anxiété

AFFECTION DU SYSTÈME NERVEUX

Convulsion

HEMATOLOGIQUES

Neutropénie, Lymphopénie

DIGESTIFS

Diarrhée (4 à 6 selles liquides par jour)
Nausée, Vomissement

CONDUITES A TENIR (Pour le professionnel de santé)

→ Bonne hygiène de vie et exercices physiques adaptés

→ Paracétamol jusque 3g/j

- Eviter les facteurs déclenchants comme l'alcool, la caféine, le tabac, les aliments chaud et épicés
- Boire beaucoup d'eau fraîche et rester au frais
- Traiter d'emblée si PAS > 15 cmHg (13 cmHg chez le diabétique), PAD > 10 cmHg (8 cmHg chez le diabétique) ou si élévation de PAS > 2 cmHg
- Monothérapie par IEC ou ARA2 en première intention. Si échec, ajout inhibiteur calcique
- Si 2ème échec : Avis cardiologue
- Eviter les bêta-bloquants (Risque de QT long), les inhibiteurs calciques mixtes (Vérapamil et diltiazem) ainsi que la nifédipine, l'amlodipine, et la nicardipine.
- La prudence est recommandée pour les diurétiques surtout si néphrectomie, insuffisance rénale ou association avec une chimiothérapie cytotoxique. Il est recommandé de surveiller la créatininémie, l'ionogramme sanguin et la calcémie

- Photoprotection
- Mains et pieds à tremper dans l'eau fraîche, puis à sécher sans frotter
- Utilisation quotidienne d'un syndet et d'une crème émolliente (ex: Glycérol/Vaseline/Paraffine)

- Surveiller toute douleur osseuse intense ou inhabituelle (dos, hanches, poignets...)
- Mesure de la DMO

- Prudence en cas de conduite de véhicules et d'utilisation de machines
- Eviter l'association à des Neuroleptiques ou antiémétiques dopaminergiques (Dompéridone, Métoclopramide, Métopimazine)

- Eviter l'association avec des médicaments abaissant le seuil de convulsion
- Prudence en cas de conduite de véhicules et d'utilisation de machines
- Prudence en cas de métastases cérébrales

- Contacter l'oncologue pour adaptation thérapeutique
- Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses

En l'absence de retentissement sur l'état général :

- Réhydrater le patient, manger des petites quantités,
- Diosmectite 1 sachets 3x/j, Lopéramide 2mg (2gel après la 1ère selle liquide puis 1gel après chaque selle liquide)
- Racécadotril 1gel 4x/j (à privilégier surtout quand iléostomie)

Si retentissement sur l'état générale (Si vomissement ou syndrome fébrile associé) :

- Contacter le médecin traitant pour évaluer le niveau de gravité
- Traitement antiémétique symptomatique et réhydratation

Si retentissement sur l'état général (ou syndrome fébrile associé) :

- Contacter le médecin traitant ou évaluer le niveau de gravité en fonction du terrain

POUR ALLER PLUS LOIN ...

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26445811>
- Prescrire - Guide des interactions médicamenteuse 2017
- Thécitox - Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées (Groupe de travail bas normand)

FREQUENTS



OCCASIONNELS

