

# HORMONOTHÉRAPIE : ENZALUTAMIDE

/Anticancéreux par voie orale :  
informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables

# HORMONOTHÉRAPIE : ENZALUTAMIDE

**/Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables**

**Ce document est destiné aux professionnels de santé, oncologues médicaux, spécialistes d'organe, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers notamment. Il propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir certains effets indésirables, les modalités de leur détection précoce et les conduites à tenir en cas de toxicité avérée.**

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L. 1415-2 du code de la santé publique et a été soumis à la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 21/06/2019.



La molécule concernée par cette recommandation est une hormonothérapie de nouvelle génération :  
**l'enzalutamide (Xtandi®).**

## INDICATIONS

**L'enzalutamide (Xtandi®)** est indiqué à ce jour dans l'Union Européenne dans :

- le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) métastatique 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 ;
- le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docetaxel.

## MODALITÉS D'ADMINISTRATION

### **Enzalutamide (Xtandi® capsules molles 40 mg)**

- Traitement à dose recommandée de 160 mg par jour en une seule prise quotidienne par voie orale.
- Le traitement peut être pris avec ou sans nourriture.
- Les capsules molles ne doivent pas être mâchées, dissoutes, ni ouvertes mais doivent être avalées avec un grand verre d'eau.
- Si le patient oublie de prendre le traitement à l'heure habituelle, il doit être administré aussi près que possible de l'heure habituelle de prise. Si le patient oublie de prendre le traitement pendant toute une journée, reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle.

Nous aborderons les effets indésirables par ordre d'importance en termes de fréquence et/ou gravité et/ou de mesures de prévention/suivi/traitement à mettre en œuvre pour la classe médicamenteuse considérée.

Les grades des effets indésirables sont évalués selon l'échelle de classification clinique internationale Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 et 5.0 de l'Institut National du Cancer américain (NCI).



**INFORMATIONS  
DES PATIENTS**



**MODALITÉS DE PRÉVENTION,  
DE SUIVI ET DE GESTION  
DES EFFETS INDÉSIRABLES**



**INTERACTIONS  
MÉDICAMENTEUSES**



**LIAISON VILLE – HÔPITAL**



**ABRÉVIATIONS**



**RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**



**GROUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS**



**PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS**





## LIAISON VILLE – HÔPITAL



### LIAISON AVEC LES PROFESSIONNELS DE PREMIER RECOURS

Il est recommandé qu'à l'instauration du traitement, le service de cancérologie référent ou le service de spécialité traitant des cancers communique au patient et aux professionnels de santé de ville qui le suivent (médecin traitant, pharmacien d'officine, infirmier) les contacts à joindre et leurs coordonnées durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde.

Il est recommandé que les résultats des bilans qui ont été réalisés à l'hôpital lors de l'instauration du traitement ainsi que la fréquence des examens à réaliser pour la détection précoce des effets indésirables soient communiqués par le service de cancérologie ou de spécialité référent au patient et à son médecin traitant.





## INFORMATIONS À DONNER AUX PATIENTS



D'une manière générale, les informations à donner aux patients concernant la nature, la prévention et la gestion des effets indésirables sont d'abord délivrées par l'équipe hospitalière et ensuite relayées par l'ensemble des professionnels de santé.

Les informations sur les effets indésirables fournies par les équipes hospitalières pourront être consultées dans le **Programme personnalisé de soin (PPS)** qui sera remis au patient au début de la prise en soins.

- 1** INFORMATIONS GÉNÉRALES
- 2** BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE
- 3** CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION
- 4** CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN
- 5** INFORMATION DES PATIENTES VIS-À-VIS D'UN DÉSIR DE GROSSESSE





## 1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

Les patients doivent être informés qu'une mauvaise adhésion au traitement, et ce pendant toute la durée prescrite, peut nuire à l'efficacité de leur traitement.

Afin de favoriser la compréhension et l'adhésion, des outils tels qu'un « plan de prise » ou un « carnet de suivi » peuvent être remis au patient.

D'une façon générale, il est essentiel de prodiguer des conseils au patient (et à son entourage) quant aux modalités de prises. Pour ces produits, une attention particulière doit aussi être portée et les consignes rappelées quant aux conditions de conservation, aux précautions à prendre pour la manipulation des anticancéreux ainsi que pour l'élimination des médicaments non utilisés.

Du fait des interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée ; l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement (*cf.* interactions médicamenteuses).

En cas d'effet indésirable, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes cet effet indésirable auprès de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) ; rubrique « déclarer un effet indésirable » ou <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>).





## 2 BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

Avant mise sous enzalutamide, un bilan pré-thérapeutique doit être réalisé comprenant :

- une numération formule sanguine (NFS) ;
- un bilan rénal : créatininémie et ionogramme sanguin ;
- un bilan hépatique complet dont bilirubinémie ;
- un bilan cardiaque pour les patients à haut risque cardiovasculaire : consultation de cardiologie avec ECG et échographie cardiaque ;
- un bilan dentaire si traitement ciblé sur les os (biphosphonates ou anticorps monoclonal appelé dénosumab) ;
- une ostéodensitométrie.

Chez le sujet âgé, réaliser un dépistage de la fragilité gériatrique, associé à une révision des thérapeutiques par une équipe pluridisciplinaire médico-pharmaceutique.





### 3 CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION

Hypertension artérielle :

- le traitement des facteurs de risque (tabagisme, diabète, dyslipidémie, hypertension, obésité, sédentarité...) ainsi qu'un contrôle régulier de la tension artérielle avec un tensiomètre d'automesure peuvent être mis en place en concertation avec le patient.

Fatigue :

- le patient peut exercer une activité physique adaptée et régulière.
- proposer des conseils d'hygiène de vie adaptés à chaque patient :
  - pauses régulières dès que nécessaire, se fixer des priorités, planifier ses activités au moment des pics d'énergie ;
  - faire des activités relaxantes telles qu'écouter de la musique ou lire ;
  - ne pas conduire en cas de fatigue ;
  - faire des marches courtes, faire des exercices doux ;
  - éviter de dormir la journée pour mieux dormir la nuit ;
  - avoir recours à des techniques de gestion du stress.

### 4 CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT A SON MÉDECIN

Signes d'hypertension artérielle (maux de tête, troubles de la vision).

Symptômes d'alarme de l'allongement de l'intervalle QTc (lipothymie, syncope ou malaises à répétition).





## 5 INFORMATIONS DES PATIENTES VIS-À-VIS D'UN DÉSIR DE GROSSESSE

L'utilisation d'un préservatif est nécessaire pendant le traitement et durant les trois mois suivant la fin du traitement par enzalutamide en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte à cause du risque de toxicité d'enzalutamide sur le fœtus. En cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer, l'utilisation d'un préservatif associée à une autre méthode de contraception efficace est nécessaire pendant le traitement et durant les trois mois suivant la fin du traitement à cause du risque de toxicité d'enzalutamide sur le système reproducteur.

Le médicament est susceptible de provoquer une baisse de la fertilité voire une infertilité. En concertation avec le médecin oncologue, une consultation dans une structure spécialisée dans la conservation des gamètes et tissus germinaux (CECOS) peut être proposée. Il est en effet possible d'envisager une congélation de sperme avant de commencer le traitement. Les spermatozoïdes sont recueillis et congelés pour une utilisation ultérieure.





## MODALITÉS DE PRÉVENTION, DE SUIVI ET DE GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES



Il est rappelé que face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant enzalutamide, les autres étiologies qu'un effet de l'enzalutamide ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer.

En cas d'événement indésirable grave qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le cancérologue dans les 24 heures.

D'une façon générale, toutes les décisions d'initiation d'un médicament anticancéreux

devront être prises en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement sera initié à la suite du colloque singulier entre soigné et soignant, le malade ayant la possibilité de refuser le traitement.

L'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin cancérologue. La reprise ou non du traitement devra faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

**1** SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES

**2** SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI

**3** SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

**4** TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES

**5** TOXICITÉS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

**6** TOXICITÉS DES ORGANES DE LA REPRODUCTION ET DU SEIN

**7** TOXICITÉS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ

**8** TROUBLES GÉNÉRAUX

**9** TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES





# 1 SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES

Effets indésirables	Mesures préventives et modalités de détection précoce
Hypertension artérielle	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Consultation de cardiologie chez les patients à haut risque cardiovasculaire.</li><li>■ Traitement optimal des facteurs de risque et des maladies cardiovasculaires sous-jacentes.</li></ul>
Allongement de l'intervalle QT	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Éducation du patient sur les symptômes d'alarme (lipothymie, syncope ou malaises à répétition).</li><li>■ Éviter les autres situations allongeant le QTc.</li></ul>
Fatigue	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Exercer une activité physique adaptée.</li><li>■ Proposer des conseils d'hygiène de vie adaptés à chaque patient.</li></ul>





## 2 SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI

Effets indésirables	Situations nécessitant une vigilance renforcée	Modalités de suivi
Hypertension artérielle	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Patients présentant des pathologies sous-jacentes pouvant être aggravées par une augmentation de la pression artérielle.</li> <li>■ Patients déjà traités pour une hypertension artérielle.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Surveillance par un cardiologue (1 ou 2 fois par an).</li> <li>■ Surveillance régulière de la pression artérielle par le personnel soignant et par auto-mesure.</li> </ul>
Allongement de l'intervalle QT	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 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, les médecins doivent évaluer le rapport bénéfices/risques en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par enzalutamide.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Surveillance par un cardiologue (1 ou 2 fois par an).</li> <li>■ Surveillance périodique par 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.</li> </ul>
Convulsions	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs de prédisposition, parmi lesquels, entre autres, lésion cérébrale sous-jacente, accident vasculaire cérébral, tumeurs cérébrales primitives ou métastases cérébrales, ou alcoolisme.</li> <li>■ Administration concomitante de médicaments abaissant le seuil épiléptogène.</li> </ul>	
Fatigue		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Rechercher et, le cas échéant, traiter une hypothyroïdie, anémie et hypotension artérielle.</li> <li>■ Utiliser une échelle visuelle analogique pour évaluer l'intensité de la fatigue (échelle de ECOG).</li> </ul>





### 3 SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Il est rappelé que le code de la santé publique prévoit que les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (article L. 5121-25). Le signalement des effets indésirables se fait auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont le professionnel de santé dépend<sup>1</sup>.

Le CRPV a pour mission d'évaluer l'imputabilité du médicament dans la survenue de cet effet indésirable. Il enregistre le signalement dans la base nationale de pharmacovigilance.

L'aide du CRPV peut être sollicitée pour rechercher une autre cause médicamenteuse que l'enzalutamide face à la survenue d'un événement indésirable.

1. Les coordonnées et territoires géographiques d'intervention des CRPV sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4#paragraph\\_2037](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4#paragraph_2037)





## 4 TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES

### NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été très fréquemment ( $\geq 1/10$ ) observés :
  - hypertension artérielle ;
  - bouffées de chaleur.
- Les autres effets indésirables observés avec une fréquence indéterminée ont été les suivants :
  - allongement de l'intervalle QT.

INFORMATIONS DES PATIENTS  
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





## INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- Compte tenu des effets indésirables cardiovasculaires potentiels, une consultation de cardiologie (incluant prise de pression artérielle, ECG, échographie cardiaque, kaliémie, bilan lipidique, glycémie, calcul du débit de filtration glomérulaire) doit être effectuée chez les patients considérés à haut risque cardiovasculaire (symptômes cardiovasculaires, ou patients porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée, ou patients avec ECG initial anormal, ou âge  $\geq 75$  ans, ou  $\geq 2$  facteurs de risque cardiovasculaires hormis l'âge).
- Enzalutamide doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.
- La prise en soins des facteurs de risque (tabagisme, diabète, dyslipidémie, hypertension, obésité, sédentarité...) et maladies cardiovasculaires sous-jacents doit être optimale lors de l'instauration d'enzalutamide.
- Les patients déjà traités pour une hypertension artérielle devront faire l'objet d'une vigilance accrue.
- Les associations avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT doivent être prises en compte. 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 enzalutamide.
- Les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde (au cours des 6 mois précédents) ou d'angor instable (au cours des 3 mois précédents), une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) sauf en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure ou égale à 45 %, une bradycardie ou une hypertension non contrôlée n'ayant pas été inclus dans les essais cliniques de phase III avec enzalutamide, doivent être traités avec la plus grande prudence.





## SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- Pour tous les patients, un suivi régulier par un cardiologue (1 ou 2 fois par an avec prise de pression artérielle, ECG, échographie cardiaque, kaliémie, bilan lipidique, glycémie, calcul du débit de filtration glomérulaire) associé à une surveillance plus régulière du médecin traitant (suivi partagé et conjoint entre cardiologue et médecin traitant) doivent être effectués.
- Pour les patients considérés à haut risque cardiovasculaire (symptômes cardiovasculaires, ou patients porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée, ou patients avec ECG initial anormal, ou âge  $\geq 75$  ans, ou  $\geq 2$  facteurs de risque cardiovasculaires hormis l'âge), le bilan cardiologique ci-dessus doit être effectué au moins tous les 6 mois.
- Le patient peut être éduqué pour effectuer sa propre surveillance de la pression artérielle. L'acquisition d'un tensiomètre d'automesure peut être conseillée même s'il n'est pas pris en charge par la sécurité sociale.
- La surveillance sera adaptée au cas par cas en fonction de l'apparition d'effets indésirables.





## CONDUITES À TENIR

- HYPERTENSION
- ALLONGEMENT DU QT





## CONDUITES À TENIR

### HYPERTENSION

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Hypertension artérielle	1 (Pré-hypertension)	Pression artérielle comprise entre 120/80 et 139/89 mmHg.	
	2	Pression artérielle comprise entre 140/90 et 159/99 mmHg à plusieurs reprises lors d'au moins 2 consultations ou $\geq 135/85$ mmHg en automesure.	Pour tous les patients : <ul style="list-style-type: none"><li>- réduire la consommation sodée ;</li><li>- rechercher une protéinurie préférentiellement sur échantillon avec rapport protéine/créatinine urinaire (mg/mmol) à défaut protéinurie des 24 h (si positive, avis néphrologue) ;</li><li>- instauration d'un traitement médicamenteux.</li></ul> Si patient à haut risque cardiovasculaire ou si hypertension résistante au traitement : <ul style="list-style-type: none"><li>- consultation de cardiologie.</li></ul>

.../...





## CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Hypertension artérielle	3	Pression artérielle > à 160/100 mmHg.	<p>Pour tous les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- réduire la consommation sodée ;</li> <li>- rechercher une protéinurie préférentiellement sur échantillon avec rapport protéine/créatinine urinaire (mg/mmol), à défaut sur protéinurie des 24 h (si positive, avis néphrologue préconisé) ;</li> <li>- instauration d'un traitement médicamenteux ;</li> <li>- interrompre transitoirement le traitement par enzalutamide malgré un traitement antihypertenseur bien conduit jusqu'à diminution de la pression artérielle à un grade <math>\leq 2</math>.</li> </ul> <p>Si patient à haut risque cardiovasculaire ou si hypertension résistante au traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- consultation de cardiologie.</li> </ul> <p>Si hypertension résistante, envisager l'arrêt définitif du traitement par enzalutamide en réunion de concertation pluridisciplinaire.</p>
	4	Engageant le pronostic vital. Intervention en urgence.	<p>Hospitalisation, avis cardiologique. Réduire la consommation sodée. Rechercher une protéinurie préférentiellement sur échantillon avec rapport protéine/créatinine urinaire (mg/mmol) ou à défaut protéinurie sur 24 h (si positive, avis néphrologue préconisé). Instauration d'un traitement médicamenteux. Interrompre transitoirement le traitement par enzalutamide malgré un traitement antihypertenseur bien conduit jusqu'à diminution de la pression artérielle à un grade <math>\leq 2</math>. Si hypertension résistante, envisager l'arrêt définitif du traitement par enzalutamide en réunion de concertation pluridisciplinaire.</p>

... / ...





## CONDUITES À TENIR

- La consommation sodée doit être réduite (seuil à adapter au cas par cas).
- Un traitement médicamenteux doit être instauré dès lors que la pression artérielle est  $\geq 140/90$  mmHg à plusieurs reprises lors d'au moins 2 consultations ou  $\geq 135/85$  mmHg en automesure (moyenne de 3 mesures faites matin et soir pendant 3 jours successifs) ou en mesure ambulatoire (MAPA).
- Une consultation de cardiologie doit être prescrite en cas d'hypertension artérielle survenant chez des patients à haut risque cardiovasculaire (cf. au-dessus) ou en cas d'hypertension résistante au traitement.
- Rechercher systématiquement une protéinurie (préférentiellement sur échantillon avec rapport protéinurie/créatininurie, à défaut protéinurie sur un échantillon du matin). Si positive, avis néphrologue.
- Enzalutamide doit être interrompu transitoirement en cas d'hypertension de grade  $\geq 3$  ( $\geq 160/100$  mmHg) malgré l'administration d'un traitement antihypertenseur bien conduit jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade  $\leq 2$  (140-159/90-99 mmHg).

Une discussion multidisciplinaire doit être réalisée en cas d'hypertension résistante au traitement afin d'envisager l'arrêt.





## CONDUITES À TENIR

### ALLONGEMENT DU QT

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Allongement de l'intervalle QT	1	QTc moyen compris entre 450-480 ms.	
	2	QTc moyen compris entre 481-500 ms.	Traitement des facteurs associés responsables d'allongement du QT : <ul style="list-style-type: none"><li>- hypokaliémie ;</li><li>- hypocalcémie ;</li><li>- hypomagnésémie ;</li><li>- traitements associés.</li></ul>

... / ...





## CONDUITES À TENIR

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Allongement de l'intervalle QT	3	QTc moyen > 501 ms ou augmentation > 60 ms. (contrôlé au moins sur 2 ECG différents)	<p>Traitement des facteurs associés responsables d'allongement du QT :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypokaliémie ;</li> <li>- hypocalcémie ;</li> <li>- hypomagnésémie ;</li> <li>- traitements associés.</li> </ul> <p>Interrompre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2.</p> <p>Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire.</p> <p>Présence d'autres facteurs favorisant l'allongement du QT :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- non : reprise du traitement à dose réduite ;</li> <li>- oui : reprise du traitement à la même dose ou à dose réduite en fonction des situations.</li> </ul>
	4	Torsades de pointes. Tachycardie ventriculaire polymorphe. Signes/symptômes d'arythmie sévère.	<p>Interrompre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2.</p> <p>Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire.</p> <p>Présence d'autres facteurs favorisant l'allongement du QT :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- non : reprise du traitement à dose réduite ;</li> <li>- oui : reprise du traitement à la même dose ou à dose réduite en fonction des situations.</li> </ul>

... / ...





## CONDUITES À TENIR

- En cas d'allongement du QT associé à une symptomatologie clinique, orienter les patients vers un cardiologue.
- Les autres facteurs responsables d'allongement du QT doivent être traités ou pris en compte (hypokaliémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, traitements associés...).
- En cas de toxicité de grade  $\geq 3$  (QTc  $\geq 501$  ms sur au moins deux ECG différents), suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade

inférieur ou égal à 2 (QTc compris entre 481-501 ms), puis reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire.

- Si aucun autre facteur favorisant l'allongement du QT n'est présent, alors la reprise du traitement sera effectuée à dose réduite. Si un autre facteur favorisant l'allongement du QT est présent, alors la reprise du traitement sera effectuée soit à la même dose, soit à dose réduite en fonction des situations.





## 5 TOXICITÉS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

### NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été très fréquemment ( $\geq 1/10$ ) observés :
  - céphalées.
- Les effets indésirables suivants ont été fréquemment ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) observés :
  - troubles de la mémoire ;
  - amnésie ;
  - troubles de l'attention ;
  - syndrome des jambes sans repos.
- Les effets indésirables suivants ont été peu fréquemment ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) observés :
  - troubles cognitifs ;
  - convulsions.
- Les effets indésirables suivants ont été rarement ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) observés :
  - syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR).

Ces effets sont surtout observés chez des patients âgés et peuvent entraîner des chutes.

INFORMATIONS DES PATIENTS  
ET MESURES PRÉVENTIVES





## INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Chez le sujet âgé, réaliser un dépistage de la fragilité gériatrique, associé à une révision des thérapeutiques par une équipe pluridisciplinaire médico-pharmaceutique.

- CONVULSIONS

La prudence est recommandée lorsqu'enzalutamide est administré à des patients présentant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs de prédisposition, parmi lesquels, entre autres, lésion cérébrale sous-jacente, accident vasculaire cérébral, tumeurs cérébrales primitives ou métastases cérébrales, ou alcoolisme.

En outre, le risque de convulsions peut être accru en cas d'administration concomitante de médicaments abaissant le seuil épileptogène.





## CONDUITES À TENIR

- CONVULSIONS
- CÉPHALÉES





## CONDUITES À TENIR

### CONVULSIONS

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Convulsions	2	Convulsion générale brève.	
	3	Apparition de nouvelles convulsions. Multiples convulsions malgré l'intervention médicale.	Interrompre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade $\leq 2$ . Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg). Décision de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent des convulsions évaluée au cas par cas.
	4	Engageant le pronostic vital. Intervention médicale en urgence.	Interrompre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade $\leq 2$ . Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg). Décision de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent des convulsions évaluée au cas par cas.

Rechercher les autres causes pouvant être à l'origine de convulsions.

En cas de toxicité de grade  $\geq 3$  (multiples convulsions malgré l'intervention médicale) ou d'effet indésirable intolérable, suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent

à un grade  $\leq 2$  (convulsion générale brève), puis reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).

La décision de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent des convulsions doit être évaluée au cas par cas.





## CONDUITES À TENIR

### CÉPHALÉES

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Céphalées	1	Douleurs légères.	
	2	Douleurs modérées limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne.	
	3	Douleurs sévères limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne.	Interrompre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade $\leq 2$ . Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).

En cas de toxicité de grade  $\geq 3$  (douleur sévère ; limitant les activités élémentaires de la vie quotidienne) ou d'effet indésirable intolérable, suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2 (douleur modérée ; limitant les activités

instrumentales de la vie quotidienne), puis reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).

Le guide « douleur et cancer » destiné aux patients leur permet de mieux comprendre l'origine des douleurs et leurs traitements<sup>1</sup>.



1. Douleur et cancer : prévenir et soulager la douleur tout au long de la maladie – guide d'information pour les personnes malades et leurs proches – La Ligue contre le cancer, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Union Internationale Contre le Cancer, Institut National du Cancer ; 2007.





## 6 TOXICITÉS DES ORGANES DE LA REPRODUCTION ET DU SEIN

### NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Une gynécomastie a été fréquemment observée ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ).

### CONDUITE À TENIR

- GYNÉCOMASTIE

En cas de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 (symptômes sévères ; éligible à une opération) ou d'effet indésirable intolérable, suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2 (symptomatique, par exemple douleur ou impact psychosocial), puis reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).





## 7 TOXICITÉS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ

### NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

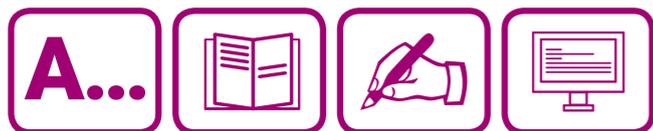
- Les effets indésirables suivants ont été fréquemment ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) observés :
  - sécheresse cutanée ;
  - prurit.
- Les effets indésirables suivants ont été observés à une fréquence indéterminée :
  - rash.

### CONDUITE À TENIR

- SÉCHERESSE CUTANÉE

Pas d'interruption de traitement en cas de sécheresse cutanée.

Utiliser des émoullients.





## 8 TROUBLES GÉNÉRAUX

### NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été très fréquemment ( $\geq 1/10$ ) observés :
  - asthénie ;
  - fatigue.

INFORMATIONS DES PATIENTS  
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





## INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

- FATIGUE

Exercer une activité physique adaptée et régulière lorsque cela est possible.

Proposer des conseils d'hygiène de vie adaptés à chaque patient :

- pauses régulières dès que nécessaire, se fixer des priorités, planifier ses activités au moment des pics d'énergie ;
- faire des activités relaxantes telles qu'écouter de la musique ou lire ;
- ne pas conduire en cas de fatigue ;
- faire des marches courtes, faire des exercices doux ;
- éviter de dormir la journée pour mieux dormir la nuit ;
- avoir recours à des techniques de gestion du stress.





## SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

- FATIGUE

Rechercher et le cas échéant traiter une hypothyroïdie, anémie et hypotension artérielle.

Exercer une activité physique adaptée.

Utiliser une échelle visuelle analogique pour évaluer l'intensité de la fatigue (échelle ECOG).





## CONDUITES À TENIR

### FATIGUE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Fatigue	1	Fatigue cédant avec le repos.	
	2	- Fatigue ne cédant pas avec le repos. - Interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.	Déterminer si la fatigue est liée à la maladie ou à l'enzalutamide et éliminer une progression rapide de la maladie. La fonction thyroïdienne doit également être évaluée de manière plus régulière chez les patients avec une asthénie sévère. Traiter les causes sous-jacentes. Proposer des modifications des habitudes quotidiennes adaptées à chaque patient.
	3	Fatigue ne cédant pas avec le repos, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.	En cas de toxicité de grade $\geq 3$ ou en cas de toxicité intolérable, suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2, puis reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire. Déterminer si la fatigue est liée à la maladie ou à l'enzalutamide et éliminer une progression rapide de la maladie. La fonction thyroïdienne doit également être évaluée de manière plus régulière chez les patients avec une asthénie sévère. Traiter les causes sous-jacentes. Proposer des modifications des habitudes quotidiennes adaptées à chaque patient.

#### INTERRUPTION OU ADAPTATION DU TRAITEMENT

En cas de toxicité de grade  $\geq 3$  ou en cas de toxicité intolérable, suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2, puis reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire

... / ...





## CONDUITES À TENIR

### DEVANT UN PATIENT PRÉSENTANT DES SIGNES DE FATIGUE

- >>> Déterminer si la fatigue est liée à la maladie ou à l'enzalutamide et éliminer une progression rapide de la maladie.
- >>> La fonction thyroïdienne doit également être évaluée de manière plus régulière chez les patients avec une asthénie sévère.
- >>> Traiter les causes sous-jacentes.
- >>> Proposer des modifications des habitudes quotidiennes adaptées à chaque patient :
  - pauses régulières dès que nécessaire, se fixer des priorités, planifier ses activités au moment des pics d'énergie ;
  - faire des activités relaxantes telles qu'écouter de la musique ou lire ;
  - ne pas conduire en cas de fatigue ;
  - faire des marches courtes, faire des exercices doux ;

- éviter de dormir la journée pour mieux dormir la nuit ;
- avoir recours à des supports nutritionnels oraux et des techniques de gestion du stress.
- >>> En général, aucune réduction de dose n'est nécessaire. Mais, si la qualité de vie est sévèrement compromise du fait de la fatigue malgré les conseils d'hygiène de vie, la dose d'enzalutamide peut être diminuée d'un palier de dose, voire interrompue transitoirement.

La fatigue est donc traitée de façon individuelle, dans une relation de confiance et de collaboration entre les professionnels, le patient et son entourage. Le guide « fatigue et cancer » qui s'adresse aux patients a pour but de les aider ainsi que leurs proches à comprendre les causes possibles de la fatigue et à faciliter son traitement, afin d'améliorer la qualité de vie<sup>1</sup>.



1. Fatigue et cancer – Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches ; Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, La Ligue nationale contre le cancer, Institut National du cancer ; 2005.





## 9 TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES

### NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

- Les effets indésirables suivants ont été peu fréquemment ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) observés :
  - leucopénie ;
  - neutropénie.
- Les effets indésirables suivants ont été observés à une fréquence indéterminée :
  - thrombopénie.

### SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Effectuer un bilan hématologique à J0-J15-1mois-3mois pour détecter une toxicité.





## CONDUITES À TENIR

- LEUCOPÉNIE
- NEUTROPÉNIE
- THROMBOPÉNIE





## CONDUITES À TENIR

### LEUCOPÉNIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Leucopénie	2	leucocytes < 3 000-2 000/mm <sup>3</sup> ou < 3-2 G/L.	
	3	leucocytes < 2 000-1 000/mm <sup>3</sup> ou < 2-1 G/L.	Rechercher toutes autres causes pouvant être responsable de cette toxicité. Le traitement doit être suspendu pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).
	4	leucocytes < 1 000/mm <sup>3</sup> ou < 1 G/L.	Rechercher toutes autres causes pouvant être responsables de cette toxicité. Le traitement doit être suspendu pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).

En cas de toxicité de grade ≥ 3 (leucocytes < 2 000-1 000/mm<sup>3</sup> ou < 2-3 G/L) ou d'effet indésirable intolérable, rechercher toutes autres causes pouvant être responsables de cette toxicité. Le traitement doit être suspendu pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2 (leucocytes < 3 000-2 000/mm<sup>3</sup> ou < 3-2 G/L), puis reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).





## CONDUITES À TENIR

### NEUTROPÉNIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Neutropénie	1-2	Polynucléaires neutrophiles < 1 500-1 000/mm <sup>3</sup> ou < 1.5-1 G/L.	
	3	Polynucléaires neutrophiles < 1 000-500/mm <sup>3</sup> ou < 1-0.5 G/L.	Interrompre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).
	4	Polynucléaires neutrophiles < 500/mm <sup>3</sup> ou 0.5 G/L	Interrompre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).

En cas de toxicité de grade ≥ 3 (Polynucléaires neutrophiles < 1 000-500/mm<sup>3</sup> ou < 1-0.5 G/L) ou d'effet indésirable intolérable, suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2 (Polynucléaires neutrophiles < 1 500-1 000/mm<sup>3</sup> ou < 1.5-1 G/L), puis reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).





## CONDUITES À TENIR

### THROMBOPÉNIE

Effet indésirable	Grade	Description clinique ou biologique du grade	Conduite à tenir
Thrombopénie	1	Plaquettes < LIN-7 5000/mm <sup>3</sup> ou 75 G/L.	
	2	Plaquettes < 75 000-50 000/mm <sup>3</sup> ou < 75-50 G/L.	
	3	Plaquettes < 50 000-25 000/mm <sup>3</sup> ou < 50-25 G/L.	Interrompre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).
	4	Plaquettes < 25 000/mm <sup>3</sup> ou < 25 G/L.	Interrompre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg). En cas de thrombopénie extrême et symptomatique, discuter de la place de la transfusion plaquettaire.

En cas de toxicité de grade ≥ 3 (Plaquettes < 50 000-25 000/mm<sup>3</sup> ou < 50-25 G/L) ou d'effet indésirable intolérable, suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade ≤ 2 (Plaquettes < 75 000-50 000/mm<sup>3</sup> ou < 75-50 G/L), puis reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).

Toxicité de grade 4 : En cas de thrombopénie extrême et symptomatique, discuter de la place de la transfusion plaquettaire<sup>1</sup>.



1. Haute Autorité de Santé : Recommandation de bonne pratique : Transfusion de plaquettes : produits, indications ; octobre 2015.





## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES



Une analyse de l'ensemble des médicaments pris par le patient doit être réalisée au moment de la première prescription de l'hormonothérapie, puis en cas de nouvelles co-prescriptions. Toutes les décisions d'initiation d'un médicament anticancéreux devront être prises en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement sera initié à la suite du colloque singulier entre soigné et soignant, le malade ayant la possibilité de refuser le traitement. L'automédication doit faire l'objet d'une vigilance particulière en raison du risque d'interactions médicamenteuses potentielles ; un avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement médicamenteux.

L'ensemble des interactions médicamenteuses n'a pas pu être envisagé dans le cadre de ce travail.

Une information plus exhaustive est disponible dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP<sup>1</sup>) des médicaments (hormonothérapie et médicaments coprescrits).

L'ANSM met également à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le groupe de travail ad hoc (groupe de travail sur les interactions médicamenteuses de l'ANSM) et regroupées dans un thésaurus des interactions médicamenteuses<sup>2</sup>.

Ce thésaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots clés.

Il doit être utilisé comme un guide pharmaco-thérapeutique d'aide à la prescription.

... / ...

1. Base de données publique des médicaments sur le site du Ministère de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>  
2. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med)



Dans ce travail, les principales interactions médicamenteuses du thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM et les principales informations du RCP de l'enzalutamide sont traitées.

Ce thésaurus comporte 4 niveaux de contrainte :

**Contre-indication** : la contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée.

**Association déconseillée** : l'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.

**Précaution d'emploi** : l'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc.).

**À prendre en compte** : le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association. Les principales informations du RCP d'AMM des médicaments sont également exposées.

## 1 PRINCIPALES INFORMATIONS DU RCP D'AMM DE L'ENZALUTAMIDE

## 2 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DÉTAILLÉES DANS LE THÉSaurus DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'ANSM



## 1 PRINCIPALES INFORMATIONS DU RCP D'AMM DE L'ENZALUTAMIDE

**L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant.** Les enzymes sur lesquelles l'enzalutamide est susceptible d'avoir un effet inducteur incluent : le CYP3A dans le foie et l'intestin, le CYP2B6, le CYP2C9, le CYP2C19 et l'uridine-5'-diphosphate glucuronosyl-transférase (UGTs – enzyme de conjugaison des glucuronides). L'enzalutamide pourrait également avoir un effet inducteur sur la protéine de transport P-gp, de même que sur d'autres transporteurs tels que la protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2), la protéine de résistance des cancers du sein (BCRP), et le polypeptide transporteur d'anions organiques 1B1 (OATP1B1).

L'enzalutamide a la propriété d'activer considérablement certaines voies métaboliques hépatiques par induction enzymatique. Associé à des médicaments fortement métabolisés au niveau du foie, il est donc en mesure d'en modifier les concentrations plasmatiques. Il peut s'ensuivre, dans la majorité des cas, une moindre activité des médicaments associés à l'inducteur, voire la formation de métabolites toxiques. Les médicaments dont l'efficacité peut être altérée sont nombreux.

Les groupes de médicaments susceptibles d'être concernés incluent, entre autres (liste non limitative) :

- des analgésiques (ex : fentanyl, tramadol)
  - des antibiotiques (ex : clarithromycine, doxycycline)
  - des agents anticancéreux (ex : cabazitaxel)
  - des antiépileptiques (ex : carbamazépine, clonazépan, phénytoïne, primidone, acide valproïque)
  - des antipsychotiques (ex : halopéridol)
  - des antithrombotiques (ex : acénocoumarol, warfarine, clopidogrel)
  - des bêtabloquants (ex : bisoprolol, propranolol)
  - des inhibiteurs calciques (ex : diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, vérapamil)
  - des glycosides cardiaques (ex : digoxine)
  - des corticoïdes (ex : dexaméthasone, prednisolone)
  - des traitements antirétroviraux contre le VIH (ex : indinavir, ritonavir)
- ... / ...





- des hypnotiques (ex : diazépam, midazolam, zolpidem)
- un immunosuppresseur (ex : tacrolimus)
- un inhibiteur de la pompe à protons (ex : oméprazole)
- des statines métabolisées par le CYP3A4 (ex : atorvastatine, simvastatine)
- des agents thyroïdiens (ex : lévothyroxine)

Aussi, l'administration concomitante de médicaments substrats de ces cytochromes ou sur ces transporteurs doit être conforme au RCP de l'enzalutamide et au thésaurus de l'ANSM.

**Le CYP2C8 joue un rôle important dans l'élimination de l'enzalutamide et dans la formation de son métabolite actif.** Les inhibiteurs puissants du CYP 2C8 (gemfibrozil) doivent être évités ou utilisés avec précaution pendant le traitement par enzalutamide. Chez les patients devant recevoir un inhibiteur puissant du CYP 2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise

quotidienne. En outre, aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque l'enzalutamide est administré en association avec des inducteurs du CYP 2C8 (rifampicine).

**Le CYP3A4 joue quant à lui un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide.** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque l'enzalutamide est administré en association avec un inducteur (rifampicine) ou un inhibiteur (itraconazole) du CYP 3A4.

Enfin, le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Xtandi® avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des 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, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution.



## 2 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DÉTAILLÉES DANS LE THÉSARUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DE L'ANSM

Cette liste comprend les principaux médicaments qui font actuellement l'objet d'une attention particulière ou qui ne doivent pas être utilisés en association. L'ensemble des médicaments susceptibles de présenter des interactions est accessible en consultant le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med)

- Gemfibrozil

### **Précaution d'emploi**

Réduire la dose d'enzalutamide par deux en cas d'association au gemfibrozil.

Majoration de la fraction active de l'enzalutamide.

- Aripiprazole

### **Précaution d'emploi**

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'aripiprazole pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur.

Diminution des concentrations plasmatiques de l'aripiprazole.

- Bazédoxifène

### **Précaution d'emploi**

Surveillance d'éventuels signes évocateurs d'une perte d'efficacité (saignement).

Diminution des concentrations plasmatiques du bazédoxifène par l'inducteur.

- Bédaquiline

### **Association déconseillée**

Surveillance d'éventuels signes évocateurs d'une perte d'efficacité (saignement).

Diminution des concentrations plasmatiques de bédaquiline par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

- Bortezomib

### **À prendre en compte**

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec risque de moindre efficacité.

... / ...





- Cabazitaxel

**À prendre en compte**

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec risque de moindre efficacité.

- Daclatasvir

**Précaution d'emploi**

La dose recommandée est de 90 mg/jour de daclatasvir.

Diminution des concentrations plasmatiques de daclatasvir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Dasabuvir

**Contre-indication**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques du dasabuvir par l'inducteur.

- Disopyramide

**Précaution d'emploi**

Surveillance clinique et éventuellement adaptation de la posologie du disopyramide pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur.

Risque de diminution des concentrations du disopyramide par l'inducteur.

- Docetaxel

**Association déconseillée**

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec risque de moindre efficacité.

- Dolutégravir

**Association déconseillée**

En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

**Précaution d'emploi**

En l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase adaptation de la posologie de dolutégravir à 50 mg 2 fois par jour pendant l'association et une semaine après son arrêt.

Diminution des concentrations plasmatiques de dolutégravir par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone)

**Précaution d'emploi**

Surveillance clinique et biologique ; adaptation de la posologie des corticoïdes pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des corticoïdes par augmentation de leur ... / ...





métabolisme hépatique par l'inducteur ; les conséquences sont particulièrement importantes chez les addisoniens traités par l'hydrocortisone et en cas de transplantation.

- Gazoprevir + Elbasivir

**Contre-indication**

Risque de diminution des concentrations de grazoprevir et d'elbasvir par l'inducteur, avec possible retentissement sur l'efficacité.

- Hydrocortisone

**Précaution d'emploi**

Surveillance clinique et biologique. Adaptation de la posologie de l'hydrocortisone pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur enzymatique. Risque de diminution de l'efficacité de l'hydrocortisone (augmentation de son métabolisme) ; les conséquences sont graves lorsque l'hydrocortisone est administrée en traitement substitutif ou en cas de transplantation.

- Immunosuppresseurs

**Précaution d'emploi**

Augmentation de la posologie de l'immunosuppresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.

Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de l'immunosuppresseur, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Isavuconazole

**Contre-Indication**

Diminution des concentrations plasmatiques d'isavuconazole par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Itraconazole

**Association déconseillée**

Diminution des concentrations plasmatiques d'itraconazole, avec risque de perte d'efficacité, par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Lurasidone

**Contre-Indication**

Diminution des concentrations plasmatiques de la lurasidone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Maraviroc

**Précaution d'emploi**

La dose de maraviroc doit être augmentée à 600 mg deux fois par jour dans cette situation. ... / ...





En l'absence de co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, diminution des concentrations de maraviroc par l'inducteur.

- Méthadone

**Précaution d'emploi**

Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour au lieu d'une fois par jour).

Diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par augmentation de son métabolisme hépatique.

- Miansérine

**Association déconseillée**

Risque d'inefficacité de la miansérine.

- Midostaurine

**Contre-indication**

Diminution des concentrations de midostaurine par l'inducteur enzymatique.

- Naloxegol

**Association déconseillée**

Diminution des concentrations de naloxegol par l'inducteur enzymatique.

- Ombitasvir + Paritaprévir

**Contre-indication**

Diminution des concentrations plasmatiques de la bithérapie par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Oxycodone

**Association déconseillée**

Adaptation éventuelle de la posologie d'oxycodone. Diminution des concentrations plasmatiques de l'oxycodone par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

- Paclitaxel

**Association déconseillée**

Diminution des concentrations du cytotoxique par augmentation de son métabolisme par l'inducteur, avec risque de moindre efficacité.

- Régorafénib

**Association déconseillée**

Diminution des concentrations plasmatiques de régorafénib par augmentation de son métabolisme par l'inducteur.

... / ...





- Rilpivirine

**Contre-indication**

Diminution significative des concentrations plasmatiques de rilpivirine par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Sertraline

**Association déconseillée**

Risque d'inefficacité du traitement antidépresseur.

- Siméprévir

**Association déconseillée**

Diminution des concentrations plasmatiques de siméprévir par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur.

- Sofosbuvir

**Association déconseillée**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de sofosbuvir par diminution de son absorption intestinale par l'inducteur.

- Ténofovir Alafénamide

**Association déconseillée**

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique pendant l'association et 1 à 2 semaines après l'arrêt de l'inducteur.

Diminution des concentrations plasmatiques du ténofovir alafénamide par diminution de son absorption par l'inducteur.

- Voxilaprévir

**Contre-indication**

Diminution des concentrations plasmatiques du voxilaprévir par l'inducteur avec risque de perte d'efficacité.





## ABRÉVIATIONS

- **ALAT** : Alanine aminotransférase
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **ASAT** : Aspartate aminotransférase
- **BU** : Bandelette urinaire
- **CPRC** : cancer de la prostate résistant à la castration
- **CRPV** : Centre régional de pharmacovigilance
- **DIU** : Dispositif intra-utérin
- **ECBU** : Examen cytbactériologique des urines
- **ECG** : Électrocardiogramme
- **FEVG** : Fraction d'éjection du ventricule gauche
- **NFS** : Numération formule sanguine
- **RCP** : résumé des caractéristiques du produit





## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES



### DONNÉES RÉGLEMENTAIRES DES MOLÉCULES

- Résumé des caractéristiques du produit ZYTIGA® et XTANDI, <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- EU Safety Risk Management Plan, abiraterone acetate (ZYTIGA®), laboratoire Janssen-Cilag International, version 10.0, document remis à disposition par l'ANSM
- EU Safety Risk Management Plan, enzalutamide (XTANDI®), laboratoire Astellas, version 9.0, document remis à disposition par l'ANSM

### BASES DE DONNÉES CONSULTÉES

- Base de données publique des médicaments sur le site du Ministère de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Classification CTCAE du NIH : [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
- Orphanet (détail du diagnostic de l'insuffisance surrénalienne) : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=95409](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=95409)
- Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med)

### PUBLICATIONS DANS LITTÉRATURE MÉDICALE

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016, 315(8): 801-10.





## AUTRES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte  
Mise au point, texte court – SPILF 2015
- Douleur et cancer : prévenir et soulager la douleur tout au long de la maladie – Guide d'information pour les personnes malades et leurs proches – La Ligue contre le cancer, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Union Internationale Contre le Cancer, Institut National du Cancer ; 2007
- Fatigue et cancer – Guide d'information et de dialogue à l'usage des personnes malades et de leurs proches ; Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, La Ligue nationale contre le cancer, Institut National du cancer ; 2005
- Haute Autorité de Santé : Recommandation de bonne pratique : Transfusion de plaquettes : produits, indications ; octobre 2015





## GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET



### COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **BERMUDEZ Élisabeth**, chef de projets, département médicament, Direction des recommandations et du médicament – participation depuis janvier 2017
- **NEGELLEN Sophie**, responsable du département médicament, Direction des recommandations et du médicament
- **DAHAN Muriel**, directrice, Direction des recommandations et du médicament – participation depuis octobre 2016

### GROUPE DE TRAVAIL

Les experts du groupe de travail participent *intuitu personae* et non en qualité de représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

Conformément à son dispositif de prévention et gestion des conflits d'intérêts<sup>1</sup>, l'Institut s'assure, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts disposent de l'indépendance

nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts. L'Institut a collecté les déclarations d'intérêts et analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Les déclarations publiques d'intérêts des experts sont publiées sur le site unique DPI-SANTE<sup>2</sup>.

... / ...

1. <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Acteurs-de-l-expertise>  
2. Avant le 1<sup>er</sup> mars : DPI disponibles sur le site de l'INCa <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Declarations-publiques-d-interets-DPI> et à partir du 1<sup>er</sup> mars sur le site DPI-SANTE <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>





- **ALLIOT Carol**, oncologue médical, CH Alpes Lemans, Contamine sur Arve – participation jusqu'en octobre 2016
- **BIOUR Michel**, pharmacovigilant, CRPV Saint-Antoine, Paris
- **BONDON Emmanuelle**, pharmacovigilante, Service de pharmacologie médicale et clinique, CHU, Toulouse, – participation jusqu'en octobre 2016
- **CLAIRAZ Béatrice**, pharmacien d'officine, Chatenay-Malabry – participation jusqu'en octobre 2016
- **DUBOIS Éliane**, infirmière, Centre George François Leclerc, Dijon
- **FRECHE Bernard**, médecin généraliste, Royan
- **GOSSELIN-PAOLI Bérengère**, pharmacien PUI, CH, Mont de Marsan
- **GRUDE Françoise**, pharmacien, OMEDIT Pays de la Loire/Bretagne
- **JEUDY Géraldine**, onco-dermatologue, CHU, Dijon
- **LAINE Pascale**, pharmacovigilante CRPV, CHU, Angers – participation jusqu'en octobre 2016
- **LEMOINE Laëtitia**, coordonnateur, Réseau Régional de Cancérologie Oncopaca, Loos – participation jusqu'en octobre 2016
- **NEGRIER Sylvie**, oncologue médical, centre Léon Bérard, Lyon (+ contribution écrite en 2019)
- **PACAUT-VASSAL Cécile**, oncologue médical, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, Saint Priest en Jarez (+ contribution écrite en 2019)
- **ROUGE-BUGAT Marie-Ève**, médecin généraliste, Cabinet médical de la Providence, Toulouse
- **SAHALI Djilali**, néphrologue, AP-HP CHU Henri Mondor, Créteil – contribution écrite en juillet 2018
- **SALDANA Carolina**, oncologue médical, AP-HP CHU Henri Mondor, Créteil (+ contribution écrite en 2019)
- **SERRATE Camille**, oncologue médical, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon, Paris (+ contribution écrite en 2019)
- **THUNY Franck**, cardiologue, AP-HM, Marseille (réunion du groupe de travail 1 : participation – réunion groupe de travail 2 : contribution écrite)

... / ...





## REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS

- **BRUNEL Liora**, évaluatrice de pharmacovigilance, ANSM – participation jusqu'en octobre 2016
- **FRAGNE Anne**, évaluateur publicité et plan de gestion des risques, ANSM – participation depuis avril 2018
- **GAZIN Vincent**, chef de pôle oncologie solide, ANSM
- **GROSJEAN Ghislain**, évaluateur publicité et plan de gestion des risques, ANSM – participation jusqu'en octobre 2016
- **PATRAS DE CAMPAIGNO Émilie**, évaluatrice de pharmacovigilance, ANSM – participation depuis avril 2018
- **WILMOUTH Quentin**, évaluateur de pharmacovigilance, ANSM – participation depuis avril 2018

## RELECTEURS EXTERNES

- **AITICHOU Myriam**, pharmacien, Centre Léon Berard, Lyon
- **ANGELLIER Élisabeth**, oncologue médical, Institut Curie, Saint-Cloud

## AUTRES CONTRIBUTEURS POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **BIGOT Aïda**, interne en pharmacie – participation de mai 2016 à octobre 2016
- **BELORGEY Chantal**, directrice, Direction recommandations, médicament et qualité de l'expertise – participation jusqu'en juin 2016
- **DAVOINE Claire**, interne en pharmacie – participation de novembre 2017 à avril 2018
- **DE PERETTI Camille**, documentaliste, Direction des recommandations et du médicament
- **ROY Petronille**, interne en pharmacie – participation de mai 2018 à septembre 2018
- **SCEMAMA Olivier**, responsable du département recommandations et bon usage du médicament – participation jusqu'en janvier 2016

- **BARBU Céline**, infirmière, Gustave Roussy, Villejuif
- **BARDIN Christophe**, pharmacien PUI, AP-HP Hôpital Cochin, Paris

... / ...





- **BENSADOUN René-Jean**, oncologue médical, Centre de Haute Énergie, Nice
- **BEROD Thierry**, pharmacien PUI, CH, Martigues
- **BREILH Dominique**, pharmacien PUI, CHU, Bordeaux
- **CAUTELA Jennifer**, AP-HM Hôpital nord, Marseille
- **CHARRA Clément**, médecin généraliste, cabinet privé, Lacroix Serrigny
- **CHEVRIER Régine**, pharmacien PUI, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand
- **DE LA TAILLE Alexandre**, urologue, AP-HP CHU Henri Mondor, Créteil
- **DEBARD Monique**, infirmière, CH, Pau
- **DEBOURDEAU Philippe**, oncologue médical, Institut Sainte Catherine, Avignon
- **DESCOTTES Jean-Luc**, urologue, CHU, Grenoble
- **DEWAS Sylvain**, oncologue médical, hôpital privé Le Bois, Lille
- **DI PALMA Mario**, oncologue médical, Hôpital Américain, Neuilly
- **DRUEL Vladimir**, médecin généraliste, cabinet privé, Toulouse
- **FAGNONI Philippe**, Pharmacien PUI, CHU Dijon/OMEDIT BFC
- **FAROUX Roger**, hépato-gastroentérologue, Centre hospitalier départemental, La Roche sur Yon,
- **FEISSAT Bernard**, patient
- **FLECHON Aude**, oncologue médical, centre Léon Bérard, Lyon
- **GIMEL Pierre**, urologue, cabinet privé, Cabestany,
- **GODARD Jean**, médecin généraliste, cabinet privé, Val de Saane
- **GOUERANT Sophie**, oncologue médical, CHU Charles Nicolle, Rouen
- **GRAVIS Gwenaëlle**, oncologue médical, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
- **GROSS GOUPIL Marine**, oncologue médical, CHU Hôpital Saint-André, Bordeaux
- **GUILLOT Aline**, oncologue médical, institut de cancérologie Lucien Neuwirth, Saint Priest en Jarez
- **HASSANI Yasmine**, pharmacien OMEDIT, Île de France
- **HONORE Stéphane**, pharmacien PUI, AP-HM hôpital de La Timone, Marseille
- **JORET DESCLOUD Perrine Sabine**, pharmacien PUI, CH, Vimoutiers
- **LECHEVALLIER Éric**, urologue, AP-HM Hôpital de la Conception, Marseille

... / ...





- **LOGNOS Béatrice**, médecin généraliste, cabinet privé, Saint Georges d'Orques
- **LORTAL – CANGUILHEM Barbara**, pharmacien PUI, Institut Bergonié, Bordeaux
- **MADELAINE Isabelle**, pharmacien PUI, AP-HP Hôpital Saint-Louis, Paris
- **OUZAID Idir**, urologue, AP-HP Hôpital Bichat, Paris
- **OUZZANE Adil**, urologue, CHU ; Lille
- **PARENT Damien**, pharmacien PUI, Institut de cancérologie Jean Godinot, Reims
- **PLOUSSARD Guillaume**, urologue, Oncopole, Toulouse
- **REBILLARD Xavier**, urologue, clinique du Beau-soleil, Montpellier
- **SASSOLAS Bruno**, dermatologue, CHRU Brest
- **THIERY VUILLEMIN Antoine**, oncologue médical, CHU, Besançon
- **TILLOU Xavier**, urologue, CHU Caen
- **TOURANI Jean Marc**, oncologue médical, CHU, Poitiers





## PRÉSENTATION GÉNÉRALE DES RECOMMANDATIONS

**Ce document s'adresse aux professionnels de santé, oncologues médicaux, spécialistes d'organe, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers notamment ; il constitue un outil d'aide à la pratique pour le suivi partagé des patients recevant une hormonothérapie.**

**Ce document propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir certains effets indésirables, les modalités de leur détection précoce et les conduites à tenir en cas de toxicité avérée.**

Ces recommandations ont été élaborées par un groupe pluridisciplinaire d'experts (professionnels de santé ou représentants de patients) coordonné par l'Institut national du cancer.

Les recommandations élaborées ne sont pas strictement superposables aux RCP des molécules. Elles reposent sur les documents réglementaires en vigueur des molécules concernées (Résumés des Caractéristiques du Produit et Plan de Gestion de Risque fournis par l'ANSM) mais aussi sur une revue des recommandations publiées dans la littérature médicale et des données de pharmacovigilance.

Elles ont le plus souvent été formulées en l'absence de données robustes (par exemple issues d'essais cliniques comparant plusieurs conduites à tenir pour la prévention ou la gestion des effets indésirables) mais en s'appuyant sur l'expérience et l'avis du groupe de travail et les commentaires des relecteurs externes.

Des représentants de patients ont également été consultés sur les modalités de leur suivi et sur leur perception des effets indésirables.

La fréquence et la nature des effets indésirables sont susceptibles de varier en fonction des molécules. Des incertitudes demeurent sur ces différences en l'absence de données comparatives directes et en raison de données d'exposition hétérogènes entre toutes ces molécules (liées à des reculs d'utilisation et à des tailles de populations exposées différentes). Par ailleurs, les données de sécurité sont en grande partie issues des essais cliniques qui ne sont pas complètement représentatifs de la pratique quotidienne, en termes de caractéristiques de patients et de surveillance.

Dans ce contexte, il a été retenu une présentation par classe d'effets indésirables considérant qu'une ... / ...





vigilance était nécessaire vis-à-vis de tous les effets indésirables associés aux hormonothérapies.

Le niveau de cette vigilance est à moduler en fonction de la molécule reçue et du contexte thérapeutique (notamment des facteurs de risque du patient).

Le choix a été fait de ne retenir dans le cadre de ce travail que les effets indésirables qui peuvent être prévenus ou pour lesquels une prise en soins spécifique peut être proposée. La fréquence et le niveau de gravité ont également été pris en compte dans le choix des effets indésirables abordés.

En outre, de nouvelles connaissances sur la tolérance des molécules peuvent être acquises par le biais de la pharmacovigilance après l'octroi d'AMM.

L'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM sont répertoriés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des molécules et les professionnels de santé doivent s'y référer pour obtenir une information exhaustive sur leur tolérance. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments<sup>1</sup> ou sur le site de l'EMA<sup>2</sup>. Il en est de même s'agissant des médicaments et des règles de bon usage.

1. Base de données publique des médicaments sur le site du Ministère de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
2. <https://www.ema.europa.eu/en>

